

UNIVERSIDAD CARLOS III DE MADRID

ESCUELA POLITÉCNICA SUPERIOR

INGENIERÍA TÉCNICA DE TELECOMUNICACIÓN
SISTEMAS DE TELECOMUNICACIÓN



PROYECTO FINAL DE CARRERA

MÉTODOS KERNEL PARA LA GENERACIÓN DE MAPAS
ESTADÍSTICOS NO PARAMÉTRICOS EN RESONANCIA
MAGNÉTICA FUNCIONAL

AUTOR: MARÍA ÁLVAREZ CREVILLÉN

TUTOR: MANEL MARTÍNEZ RAMÓN

10 de Abril de 2013

TÍTULO: *Métodos kernel para la generación de mapas estadísticos no
paramétricos en resonancia magnética funcional.*

AUTOR: *María Álvarez Crevillén*

TUTOR: *Manel Martínez Ramón*

La defensa del presente Proyecto Fin de Carrera se realizó el día 10 de Abril de 2013; siendo calificada por el siguiente tribunal:

PRESIDENTE: *Ascensión Gallardo Antolín*

SECRETARIO *Vanessa Gómez Verdejo*

VOCAL *Mario Muñoz Organero*

Habiendo obtenido la siguiente calificación:

CALIFICACIÓN:

Presidente

Secretario

Vocal

Agradecimientos

A mi familia, en especial a mis padres (Luis y María) y a mi hermana (Estefanía), que nunca dejan de estar a mi lado, por ser mi mayor apoyo, por todo vuestro cariño y todos los ánimos que siempre me dais.

A Jose por animarme cuando estaba abajo, por hacerme reír cuando solo quería llorar, por su paciencia y por todo el cariño que me da incondicionalmente.

A mis compañeros de universidad, que hoy se han convertido en mis amigos. Por escucharme y ayudarme. Sin ellos estos años, en la universidad y fuera de ella, no hubieran sido los mismos.

A Manel, mi tutor, por su paciencia y su tiempo.

Gracias a todos.

Nada en el mundo sustituye a la constancia.

*El talento no la sustituye, pues nada es más
corriente que los inteligentes frustrados.*

*El genio tampoco, ya que resulta tópico el
caso de los genios ignorados.*

*Ni siquiera la educación sustituye a la constancia,
pues el mundo está lleno de fracasados bien educados.
Solamente la constancia y la decisión lo consiguen todo*

Anónimo

Resumen

En este proyecto se aborda la descripción de las técnicas básicas de MRI: descripción de las bases físicas en resonancia magnética, descripción del efecto BOLD, análisis estadísticos de la señal mediante GLM e inferencia estadística. Posteriormente se desarrolla un método basado en kernels o núcleos de Mercer que generaliza el método GLM.

La metodología introducida se ilustra con varios experimentos. Para ello se han hecho análisis monosujeto y multisujeto de experimentos sensorimotores y cognitivos (tarea visual, motora, auditiva y cognitiva) en diversos sujetos procedentes de diferentes escáneres.

Índice general

1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. Interés de la resonancia magnética y de las MRI	15
1.2. Motivación y propuesta	15
2. PRINCIPIOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL	17
2.1. Introducción	17
2.2. Bases físicas de la resonancia magnética	18
2.2.1. Spin	18
2.2.2. Momento magnético μ	18
2.2.3. Movimiento de precesión y velocidad angular ω_0	21
2.3. La magnetización M del tejido	22
2.4. Ecuación de Bloch	24
2.5. Campo efectivo	25
2.6. Adquisición de la información	28
2.6.1. Tiempos de relajación	28
2.6.2. Imagen por señal de inducción (FID)	28
2.6.3. Secuencia spin-ecos	29
2.7. Reconstrucción de la imagen	32
2.7.1. Codificación de la frecuencia	32
2.7.2. Codificación de la fase	33
2.7.3. Espacio K	35
2.7.4. Métodos de reconstrucción (Fourier parcial o Half Fourier)	37

2.8. Efecto dependiente del nivel de oxigenación de la sangre (BOLD)	38
3. MAPAS ESTADÍSTICOS	41
3.1. Introducción	41
3.2. Principios teóricos	41
3.2.1. Realineado	42
3.2.2. Normalización espacial	42
3.2.3. Filtrado espacial (Suavizado de la imagen)	43
3.2.4. Análisis estadístico	44
3.2.5. Inferencia estadística paramétrica	44
3.3. Modelo lineal general (GLM)	46
3.3.1. Modelo lineal general: Monosujeto	46
3.3.2. Modelo lineal general: Multisujeto	48
4. MÉTODOS NO LINEALES	53
4.1. Introducción	53
4.2. Planos de decisión. Espacio de Hilbert	54
4.3. Truco de los núcleos	56
4.4. Método general con núcleos (GKM)	57
4.4.1. Método general con núcleos: Monosujeto	57
4.4.2. Método RL con núcleos	58
4.4.3. Método general con núcleos: Multisujeto	59
4.5. Test estadístico no paramétrico	59
5. EXPERIMENTOS	63
5.1. Sujetos y paradigma	63
5.2. Adquisición de datos	64
5.3. Análisis de los datos	64
5.4. Resultados	65
5.4.1. Experimentos monosujeto	65
5.4.2. Experimentos multisujeto	66

6. CONCLUSIÓN Y TRABAJOS FUTUROS	67
6.1. Conclusión	67
6.2. Trabajo futuro	67
APÉNDICES	71
A. EXPERIMENTOS MONOSUJETO	71
A.1. Estímulo visual	71
A.2. Estímulo motor	79
A.3. Estímulo cognitivo	87
A.4. Estímulo auditivo	95
APÉNDICES	103
B. EXPERIMENTOS MULTISUJETO	103
B.1. Estímulo visual	103
B.2. Estímulo motor	111
B.3. Estímulo cognitivo	119
B.4. Estímulo auditivo	127
APÉNDICES	135
C. PRESUPUESTO DEL PROYECTO	135

INTRODUCCIÓN

1.1. Interés de la resonancia magnética y de las MRI

La resonancia magnética es un examen de diagnóstico seguro, preciso y no invasivo que permite detectar y diagnosticar enfermedades. Funciona mediante la emisión de ondas de radiofrecuencias desde las diferentes partes del cuerpo, después de ser expuestas a un poderoso campo magnético. Las señales que se emiten se analizan y se traducen en imágenes de muy alta calidad. La resonancia magnética es uno de los mejores métodos para diferenciar las estructuras del cuerpo y así poder detectar a tiempo alguna enfermedad y, debido a que no usa radiación, es un procedimiento muy seguro.

Una imagen por resonancia magnética (*Magnetic Resonance Image* o *MRI*) es una técnica que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo a analizar. La *MRI* permite a los médicos evaluar mejor cualquier parte del cuerpo y determinar la presencia de determinadas enfermedades que no se podrían evaluar adecuadamente con otros métodos por imágenes como rayos X, ultrasonido o tomografía computarizada (también llamada TC o exploración por TAC).

1.2. Motivación y propuesta

Los modelos del cerebro humano pueden ayudar a los investigadores a controlar enfermedades neurológicas como la epilepsia, el Parkinson o las migrañas. Un modelo es una representación matemática que utiliza estrategias para hacer una reconstrucción total a partir de las mediciones

de una parte del cerebro. Las técnicas de análisis funcional están basadas en el modelo lineal del cerebro. Pero este modelo no está suficientemente justificado porque el número de ecuaciones para el cerebro es incontable.

Por el contrario, podría ocurrir que el cerebro siguiera un modelo no lineal ya que un gran número de elementos no lineales, como las neuronas, interactúan entre sí de manera difusa y extendida en el espacio y en el tiempo. La respuesta de la neurona no es proporcional a los estímulos que recibe en cada momento. Además sabemos que sólo durante periodos de tiempo muy variables la señal cerebral se mantiene estable, pero la señal del cerebro es esencialmente cambiante. Si asumimos linealidad es posible que estemos perdiendo información relevante y que los resultados no sean óptimos.

En este proyecto se pretende introducir una metodología basada en métodos lineales o *GLM* y generalizarla a través de los *kernels* o *núcleos de Mercer* a un entorno no lineal.

PRINCIPIOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

2.1. Introducción

Una imagen por resonancia magnética (*Magnetic Resonance Image* o *MRI*) es una técnica no invasiva que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo a analizar. Realmente el nombre de esta técnica es imagen por resonancia magnética nuclear, pero desde el año 1970 se obvia la palabra "nuclear" debido a sus connotaciones negativas, aunque la resonancia magnética no utiliza radiación ionizante (rayos X) [7].

Para conseguir este tipo de imagen se emplea un campo magnético potente, ondas de radio frecuencia y una computadora para producir imágenes detalladas de los órganos, los tejidos blandos, huesos, y prácticamente todas las estructuras internas del cuerpo. Las imágenes pueden examinarse en un monitor de ordenador, por vía electrónica, impresa o copiada en un CD.

La *MRI* es utilizada principalmente en medicina para observar alteraciones en los tejidos y detectar cáncer y otras patologías ya que permite a los médicos evaluar mejor cualquier parte del cuerpo y determinar la presencia de determinadas enfermedades que no se podrían evaluar adecuadamente con otros métodos por imágenes como rayos X, ultrasonido o tomografía computarizada (también llamada TC o exploración por TAC) [20].

Además tiene una serie de ventajas sobre otros métodos de imagen como pueden ser su capacidad multiplanar con la posibilidad de obtener cortes planos o primarios de cualquier dirección

del espacio, su elevada resolución de contraste que es ciento de veces mayor que en cualquier otro método de imagen, la ausencia de efectos nocivos conocidos al no utilizar radiaciones ionizantes, y la amplia versatilidad para el manejo del contraste [15].

2.2. Bases físicas de la resonancia magnética

Para entender como se adquieren las imágenes en una resonancia magnética es preciso tener claros una serie de conceptos físicos tales como *spin*, *momento magnético*, *movimiento de precesión* y *velocidad angular*. En esta sección explicaremos cada uno de estos conceptos.

2.2.1. Spin

Los átomos tienen unas propiedades que dependen de los electrones, neutrones y protones. Una de esas propiedades es el giro del electrón sobre su propio eje, llamado spin y denotado por la letra I . El I es un valor cuantificado a ciertos valores discretos y depende del número atómico y del peso atómico de cada núcleo. Existen tres grupos para I : a) $I = 0$ (sin spin). Eso ocurre cuando el peso atómico y su número atómico son pares. Estos núcleos no interactúan con los campos magnéticos y no pueden ser estudiados usando resonancia magnética. b) $I = 1, 2, 3, \dots$ (spin entero). El peso atómico es par y el número atómico impar. c) $I = 1/2, 3/2, 5/2, \dots$ (spin fraccional). El denominador es siempre 2 y se da siempre que el núcleo tenga un peso atómico impar.

El núcleo de H (llamado protón) tiene un spin igual a $1/2$ y es el isótopo de hidrógeno mas abundante, contenido en el agua y en las grasas de nuestro organismo. Esto hace que sea una elección natural para utilizar las técnicas de resonancia magnética en el cuerpo humano [16].

2.2.2. Momento magnético μ

Cualquier núcleo con spin distinto de cero puede ser visto como un vector, teniendo un eje de rotación con una magnitud y una orientación definidas. Al rotar, el núcleo con carga positiva produce un campo magnético orientado en la dirección de su eje de rotación como muestra la figura 2.1 [16].

Físicamente está representado por un vector de μ , llamado *momento bipolar magnético nuclear* o *momento magnético*. Una relación fundamental es la que relaciona el momento angular del spin y el momento magnético con otros mediante la ecuación:

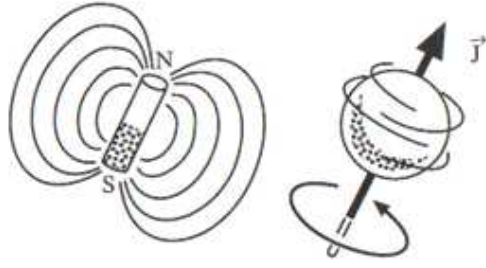


Figura 2.1: Las \vec{J} de los núcleos con spin distinto de cero son considerados como imanes microscópicos [16].

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{J} \quad (2.1)$$

donde γ es conocida como el *radio giromagnético*. Para el caso de H

$$\gamma = 2,675 \cdot 10^8 \text{ rad/s/T}. \quad (2.2)$$

Desde que el momento magnético es un vector cuantificado necesitamos saber la magnitud de ambos y su orientación. Basándonos en las teorías de los mecanismos cuantificados, la magnitud es

$$\mu = \gamma \hbar \sqrt{I(I+1)} \quad (2.3)$$

donde \hbar es la *constante de Planck* dividida por 2π y donde I es el spin con los valores antes explicados [15].

La dirección de la magnitud μ es completamente aleatoria. Consideremos un volumen arbitrario de un tejido, conteniendo protones, ubicado fuera de un campo magnético. Cada protón tiene un vector spin de igual magnitud. Sin embargo, los vectores de spin de todos los protones dentro del tejido se encuentran orientados al azar en todas las direcciones. Si se realiza la suma de todos los vectores, la resultante sería cero. Es decir, en el tejido no existe magnetización neta. Matemáticamente, $M = 0$ como se puede ver en la figura 2.2.

Si ahora se coloca el tejido en un campo magnético \mathbf{B}_0 (lo suponemos en la dirección \mathbf{z}), la interacción de éste con los núcleos móviles con carga positiva hará que cada protón empiece

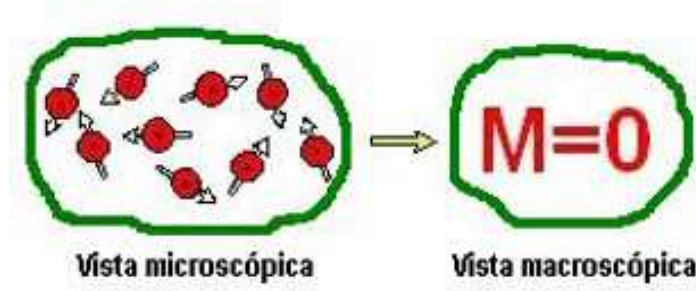


Figura 2.2: Magnetización en un tejido [16].

a rotar con un movimiento de precesión. Los protones se inclinarán suavemente respecto de la línea de acción de \mathbf{B}_0 , siendo el eje de rotación paralelo a \mathbf{B}_0 como muestra la figura 2.3 [16].

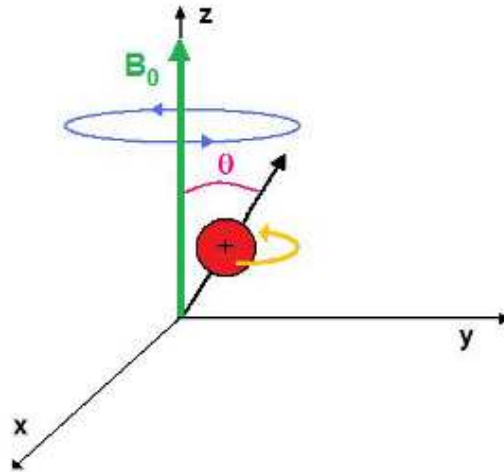


Figura 2.3: Vista microscópica de los núcleos de los átomos del tejido [16].

En este modelo la componente z de μ está dada por:

$$\mu_z = \gamma m_I \hbar \quad (2.4)$$

donde m_I es el *número cuantificado*. Para cualquier núcleo con un spin diferente de cero, el m_I tiene la siguiente secuencia de $2I + 1$ valores:

$$m_I = -I, -I + 1, \dots, I \quad (2.5)$$

que corresponden con las $2I + 1$ posibles orientaciones de μ respecto a la dirección del campo

externo. El ángulo θ puede calcularse usando la siguiente ecuación:

$$\cos \theta = \frac{\mu_z}{\mu} = \frac{\gamma m_I \hbar}{\gamma \hbar \sqrt{I(I+1)}} = \frac{m_I}{\sqrt{I(I+1)}} \quad (2.6)$$

Para un sistema de spin $1/2$, $I = 1/2$ y $m_I = \pm 1/2$ el ángulo tiene un valor de

$$\theta = \pm 54.44^\circ \quad (2.7)$$

Esto implica que en un sistema de spin $1/2$, cualquier vector de momento magnético toma una o dos posibles orientaciones: paralela (apuntando hacia arriba) o antiparalela (apuntando hacia abajo), como indica la figura 2.4 [15].

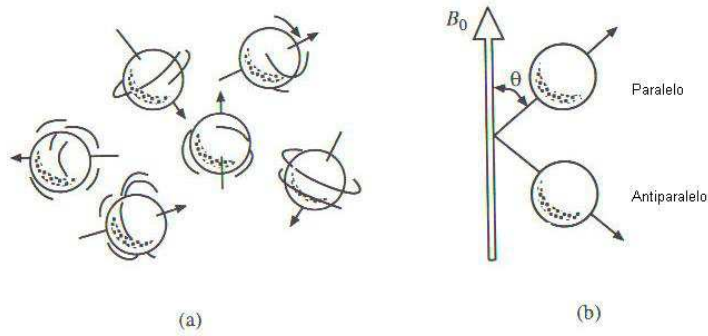


Figura 2.4: Vectores de momentos nucleares magnéticos (a) apuntando en direcciones aleatorias y (b) alineados en la dirección de un campo magnético externo [15].

2.2.3. Movimiento de precesión y velocidad angular ω_0

Volviendo a la figura 2.3 vemos que la curva azul indica el movimiento de precesión del núcleo a velocidad angular ω_0 . La *frecuencia de precesión* (ω_0) está dada por la ecuación de Larmor [6]:

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (2.8)$$

Cuando un núcleo es irradiado con energía de la frecuencia de resonancia ω_0 , cambiará desde la orientación de baja energía hacia la de alta energía. Al mismo tiempo, un núcleo del nivel de alta energía, será estimulado para entregar su energía y cambiar su orientación para ubicarse en la dirección de baja energía. Sólo esta energía dada por esta frecuencia estimulará las transiciones entre los estados de alta y baja energía.

El campo magnético \mathbf{B}_0 , paralelo al eje \mathbf{z} , está indicado por la flecha paralela al eje Z . Además, la curva amarilla muestra que el núcleo sigue rotando alrededor de su vector de spin [8].

Como se puede observar, las coordenadas X e Y varían con el tiempo mientras el protón precesa. En cambio, la coordenada Z permanece constante [16].

2.3. La magnetización M del tejido

Si ahora se realiza la suma vectorial sobre todos los átomos del tejido (con la presencia del campo magnético B_0) los resultados serán diferentes del caso en el que no había campo magnético.

Las componentes X e Y de los vectores spin de cada átomo, en un tiempo dado, se encontrarán aleatoriamente distribuidas. Por lo tanto no habrá magnetización neta en las direcciones X e Y .

Sin embargo, en la dirección paralela al campo magnético, el resultado será distinto. Debido a que la orientación del eje de precesión de los núcleos es constante, habrá una cupla o par de fuerzas entre el protón y B_0 que se conoce como *interacción de Zeeman*. Esta cupla causa una diferencia de energía entre los núcleos alineados paralelos a B_0 y aquellos núcleos alineados en la posición antiparalela a B_0 . Esta diferencia de energía E es proporcional a B_0 .

Como la orientación paralela a B_0 es de mas baja energía, habrá mas núcleos en esta orientación que en la antiparalela (de mas alta energía), como muestra figura 2.5:

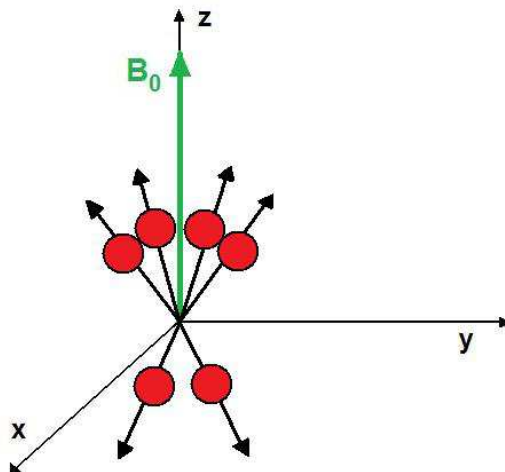


Figura 2.5: Vista macroscópica de los núcleos de los átomos del tejido ante la presencia de un campo magnético \mathbf{B}_0 [16]

La desigualdad de núcleos entre las posiciones paralela y antiparalela se traduce en una

magnetización neta en el tejido, con un valor M . Realmente M es la suma de todos los momentos μ . La orientación de esta magnetización es la misma que B_0 y será constante con respecto al tiempo (siempre que B_0 permanezca también constante)[16].

Si M es completamente paralelo a B_0 , se puede expresar como:

$$M_0 = \frac{N(-\gamma\hbar)^2 B_0 I(I+1)}{3kT_0} \quad (2.9)$$

donde N es el número de spins, k es la constante de Boltzmann, y T_0 es la temperatura [6].

Esta configuración de M alineado paralelamente al campo magnético es la configuración de equilibrio de los núcleos, como muestra la figura 2.6. Esta es la configuración de mínima energía, a la que los núcleos retornarán naturalmente después de cada perturbación (como una absorción de energía).

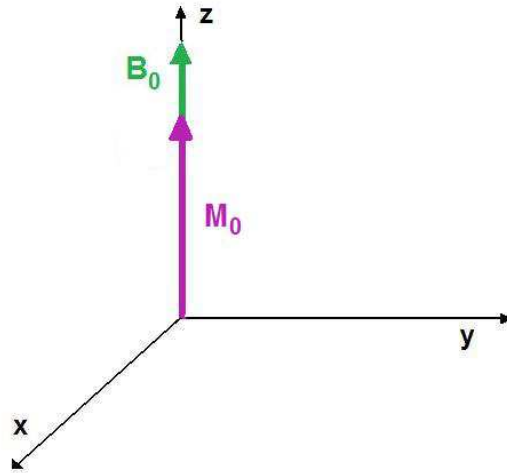


Figura 2.6: Vista macroscópica del tejido con la magnetización neta resultante [16]

Esta magnetización M es la fuente de señal para todos los experimentos de resonancia magnética. Consecuentemente, cuanto mayor sea B_0 , mayor será M , y por lo tanto, mayor será también la señal de resonancia magnética. Además es más fácil discutir el efecto de la resonancia magnética examinando la absorción de la energía sobre la magnetización neta en vez de sobre el núcleo individual [16].

2.4. Ecuación de Bloch

Cuando metemos un momento magnético μ dentro de un campo magnético, tiende a alinearse en la dirección de este campo magnético con un ángulo θ y a girar en torno a él. El momento de fuerzas T que actúa para que este dipolo gire se puede escribir como

$$\mathbf{T} = \frac{\partial \mathbf{J}}{\partial t} = \tilde{\mathbf{O}}\mathbf{P} \times \mathbf{F} = \mathbf{r} \times \mathbf{F} \quad (2.10)$$

en la que \mathbf{J} se define como *momento angular* y es equivalente al momento rotacional de un momento lineal (ver la figura 2.7), y \times es el operador del producto vectorial.

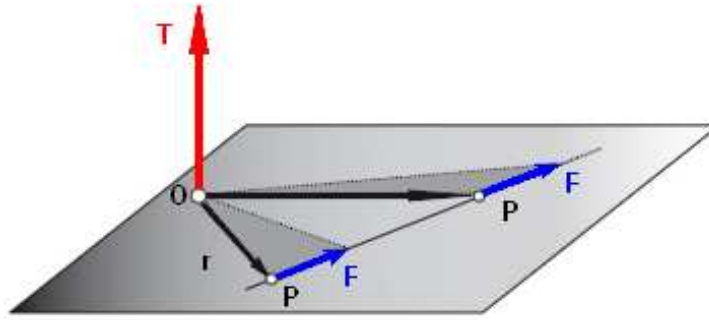


Figura 2.7: Definición de un momento de fuerza con respecto a un punto [24].

Matemáticamente se puede escribir como el producto vectorial entre el momento del dipolo y el campo magnético.

$$\mathbf{T} = \mathbf{M}_0 \times \mathbf{B}_0 \quad (2.11)$$

Considerando que

$$\mathbf{T} = \frac{\partial \mathbf{J}}{\partial t} \quad (2.12)$$

y que M_0 es la suma de todos los momentos magnéticos μ

$$\mathbf{M}_0 = \sum_i \mu_i = \sum_i \gamma \mathbf{J}_i \quad (2.13)$$

encontramos que

$$\frac{\partial \mathbf{M}_0}{\partial t} = \gamma \frac{\partial}{\partial t} \mathbf{J} = \gamma \mathbf{T} = \gamma \mathbf{M}_0 \times \mathbf{B}_0 \quad (2.14)$$

La ecuación 2.14 es conocida como la *ecuación de Bloch* y describe la evolución en el tiempo de la magnetización [24].

2.5. Campo efectivo

Asumimos que el vector de magnetización M_0 tiene 3 componentes básicas:

$$M_0 = M_x \hat{x} + M_y \hat{y} + M_z \hat{z} \quad (2.15)$$

donde \hat{x} , \hat{y} y \hat{z} son los vectores unitarios de las coordenadas cartesianas. Su derivada parcial $\partial M_0 / \partial t$ está dada por:

$$\frac{\partial \mathbf{M}_0}{\partial t} = \frac{d\mathbf{M}_0}{dt} - \omega \times \mathbf{M}_0 \quad (2.16)$$

Esta ecuación es la representación de la imagen de rotación de la magnetización M_0 . Como sabemos que $d\mathbf{M}_0/dt = \gamma \mathbf{M}_0 \times \mathbf{B}_0$ la ecuación 2.16 puede ser expresada como:

$$\frac{\partial \mathbf{M}_0}{\partial t} = \gamma \mathbf{M}_0 \times \mathbf{B}_0 - \omega \times \mathbf{M}_0 = \gamma \mathbf{M}_0 \times \mathbf{B}_0 - \gamma \mathbf{M}_0 \times \frac{\omega}{\gamma} \quad (2.17)$$

o como

$$\frac{\partial \mathbf{M}_0}{\partial t} = \gamma \mathbf{M}_0 \times \left(\mathbf{B}_0 - \frac{\omega}{\gamma} \right) \quad (2.18)$$

Esta ecuación remplace a la ecuación 2.14 excepto que \mathbf{B}_0 es ahora $(\mathbf{B}_0 - \omega/\gamma)$. Si asumimos que la magnetización esta rotando alrededor de \mathbf{B}_0 como teníamos en la ecuación 2.14, entonces la ecuación 2.18 sugiere que ahora la magnetización está rotando alrededor de $(\mathbf{B}_0 - \omega/\gamma)$, el cual es el *campo efectivo*:

$$\mathbf{B}_{\text{eff}} = \mathbf{B}_0 - \frac{\omega}{\gamma} \quad (2.19)$$

Si añadimos un campo adicional \mathbf{B}_1 durante un corto periodo de tiempo (o pulso de RF) a lo largo del eje \mathbf{X} , el campo efectivo será:

$$\mathbf{B}_{\text{eff}} = \mathbf{B}_0 - \frac{\omega}{\gamma} + \mathbf{B}_1 \quad (2.20)$$

26CAPÍTULO 2. PRINCIPIOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

Considerando que \mathbf{B}_0 y ω/γ están a lo largo del eje \mathbf{Z} mientras que \mathbf{B}_1 está a lo largo del eje \mathbf{X} , tal y como podemos observar en la figura 2.8, la ecuación 2.20 se puede escribir como [6]:

$$\mathbf{B}_{\text{eff}} = \left(\mathbf{B}_0 - \frac{\omega}{\gamma} \right) \hat{\mathbf{z}}' + \mathbf{B}_1 \hat{\mathbf{x}}' \quad (2.21)$$

Cuando sólo está presente el campo \mathbf{B}_0 los spines precesan en la dirección del eje \mathbf{Z} (el eje del campo \mathbf{B}_0). Durante el tiempo que están coexistiendo \mathbf{B}_0 y \mathbf{B}_1 la magnetización gira en la dirección del eje del campo efectivo \mathbf{B}_{eff} . Teniendo en cuenta la ecuación 2.21 y si observamos la figura 2.8 podemos expresar el campo efectivo (la línea roja) como se indica en la fórmula 2.22 [24].

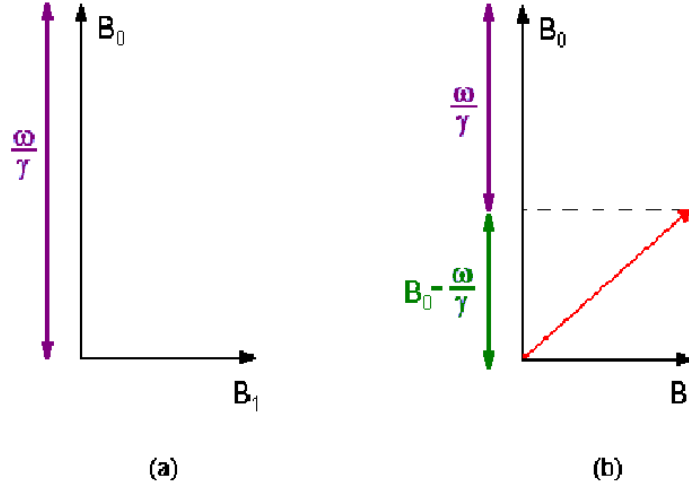


Figura 2.8: (a) Diagrama vectorial de los campos magnéticos \mathbf{B}_0 y \mathbf{B}_1 . (b) Suma vectorial de los campos $\mathbf{B}_0 - \frac{\omega}{\gamma}$ y \mathbf{B}_1 que da como resultado $|\mathbf{B}_{\text{eff}}|$ (línea roja) [6].

$$|\mathbf{B}_{\text{eff}}| = \left[\left(\mathbf{B}_0 - \frac{\omega}{\gamma} \right)^2 + \mathbf{B}_1^2 \right]^{1/2} = \frac{1}{\gamma} \left[(\gamma \mathbf{B}_0 - \omega)^2 + \gamma^2 \mathbf{B}_1^2 \right]^{1/2} \quad (2.22)$$

Notamos que cuando $\omega = \omega_0$, el $|\mathbf{B}_{\text{eff}}|$ es igual a \mathbf{B}_1 . Cuando el sistema está en completa resonancia, el único campo es el campo RF de \mathbf{B}_1 . Así la ecuación 2.22 se simplifica a

$$|\mathbf{B}_{\text{eff}}| = \frac{1}{\gamma} \Omega = \frac{1}{\gamma} \Omega|_{\omega=\omega_0} = \mathbf{B}_1 \quad (2.23)$$

donde

$$\Omega = \left[(\omega_0 - \omega)^2 + (\gamma \mathbf{B}_1)^2 \right]^{1/2} \Big|_{\omega=\omega_0} = \omega_1 = \gamma \mathbf{B}_1 \quad (2.24)$$

Ω es por lo tanto la frecuencia de magnetización alrededor de $|\mathbf{B}_{\text{eff}}|$. Con esto notamos que cuando $\omega = \omega_0$, el eje de \mathbf{B}_{eff} es el eje X , por lo tanto la magnetización entera rota alrededor del eje X . En extensión a este concepto el campo efectivo \mathbf{B}_{eff} llega a ser \mathbf{B}_1 , por lo tanto la magnetización rota alrededor del eje del campo \mathbf{B}_1 [6].

La absorción de la energía de RF por los núcleos causará que la magnetización \mathbf{M}_0 del tejido rote desde su posición de equilibrio hasta quedar perpendicular a \mathbf{B}_0 y \mathbf{B}_1 , como se muestra en la figura 2.9. Como \mathbf{M}_0 gira 90° desde la posición de equilibrio, el pulso de RF se denomina *pulso de 90°* [8].

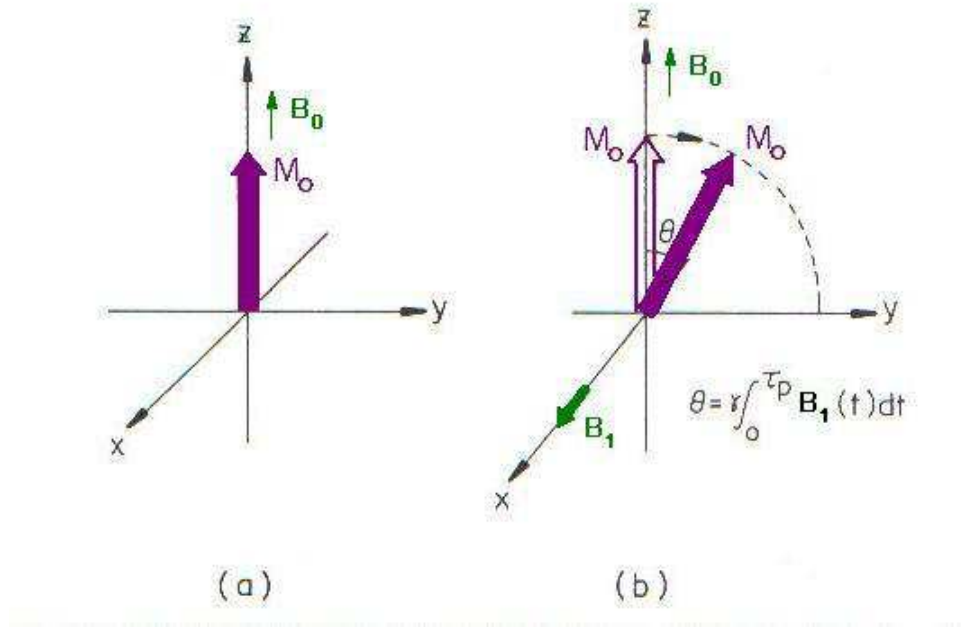


Figura 2.9: (a) Spin de magnetización \mathbf{M}_0 en ausencia del pulso de RF. (b) El spin de magnetización \mathbf{M}_0 gira con la aplicación del campo de RF \mathbf{B}_1 . θ es el ángulo de giro de la magnetización (que puede variar entre 90° y 180°) y $\mathbf{B}_1(t)$ es la variante del tiempo de intensidad del campo RF [8].

2.6. Adquisición de la información

2.6.1. Tiempos de relajación

Después de que el pulso \mathbf{B}_1 cese, \mathbf{M}_0 tiende a realinearse en la dirección de \mathbf{B}_0 (eje \mathbf{Z}); es decir, el spin vuelve a su estado de baja energía o estado de equilibrio. En este proceso podemos definir dos tiempos: a) T_1 o tiempo de *relajación longitudinal* que realinea \mathbf{M}_0 a lo largo de la dirección original del campo \mathbf{B}_0 , y b) T_2 o tiempo de *relajación transversal* que desfasa los spines en el plano \mathbf{XY} .

Normalmente el tiempo de relajación longitudinal T_1 es mas largo que el tiempo de relajación transversal T_2 ; por lo tanto la recuperación de la los spines excitados al estado del equilibrio está gobernado principalmente por la relajación longitudinal. Podemos considerar la recuperación de la componente \mathbf{Z} de la magnetización como un proceso exponencial según vemos en la fórmula 2.25:

$$M_z = M_0 \left[1 - \left(1 - \frac{M'_z}{M_0} \right) \exp \left(\frac{-t}{T_1} \right) \right] \quad (2.25)$$

donde M'_z es la componente z de la magnetización \mathbf{M}_0 de la etapa inicial de la relajación. Por otra parte la magnetización transversal desfasa o decae siguiendo una forma de exponencial, la cual esta dada por la fórmula 2.26.

$$M_{x,y} = M_{x,y}(0) \exp \left(\frac{-t}{T_2} \right) \quad (2.26)$$

donde $M_{x,y}(0)$ es la magnetización transversal con $t=0$ o el valor inicial.

Podemos observar la figura 2.10 en la que se muestra gráficamente el comportamiento secuencial de estos dos procesos de relajación [6].

2.6.2. Imagen por señal de inducción (FID)

Para recoger la señal que provocan los tiempos de relajación T_1 y T_2 se coloca una bobina perpendicular al campo magnético \mathbf{B}_0 , recibiendo así una señal por inducción denominada *FID* (*Free Induction Decay*) tal y como se indica en la figura 2.11 [8].

Esta señal es senoidal amortiguada y tiene su máximo cuando M_0 sea perpendicular a B_0 y será 0 cuando todos los spines se hayan desfasado, y en consecuencia cuando M_0 sea paralelo a

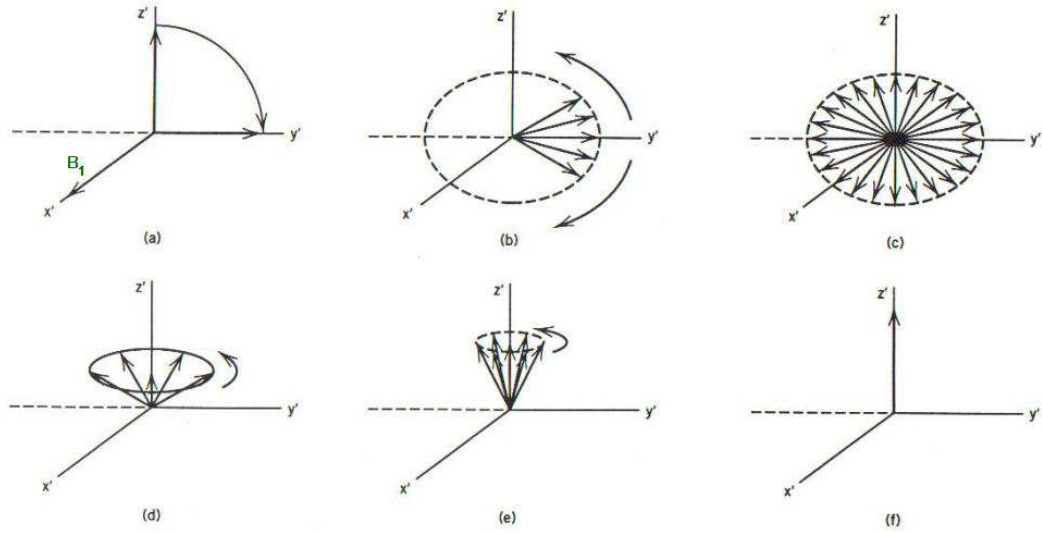


Figura 2.10: (a) El spin de magnetización está girando por un pulso de RF \mathbf{B}_1 . (b) Los spines se someten a un desfase. (c) Cuando el desfase está completo los spines pierden su coherencia de fase. El tiempo transcurrido entre b) y c) es T_2 . (d)(e)(f) Representan el proceso de relajación T_1 el cual conduce a la recuperación de su estado de equilibrio original [6].

B_0 . Para ver un poco mas en detalle la formación de la sinusoide podemos observar el dibujo [2.12](#)

La imagen de RM no se obtiene de la señal FID, sino a partir de una segunda señal denominada eco que se obtiene de la FID [\[24\]](#).

2.6.3. Secuencia spin-ecos

La secuencia más elemental, más conocida y, probablemente todavía hoy, la más utilizada en IMR, es la *secuencia spin-eco* o *SE*. El esquema básico de la misma consiste en un pulso de excitación inicial de 90° para inclinar el vector de magnetización longitudinal al plano transversal, seguido de uno o dos pulsos de refase de 180° para obtener uno o dos ecos respectivamente.

Si sólo se aplica un pulso, la secuencia se denomina *secuencia monoeco* (*single echo*). Tras el pulso inicial de 90° aparece la FID, que marca la curva de decaimiento T_2^* . La aplicación del pulso de 180° se hace en el instante $TE/2$, dónde TE es el tiempo de eco. La figura [2.13](#) muestra el esquema de este proceso.

Cuando el ciclo de pulsos contiene más de una señal de eco, generalmente dos, se denomina *secuencia multieco* o *doble eco* (*dual echo*). En este caso, con cada eco se forma una imagen.

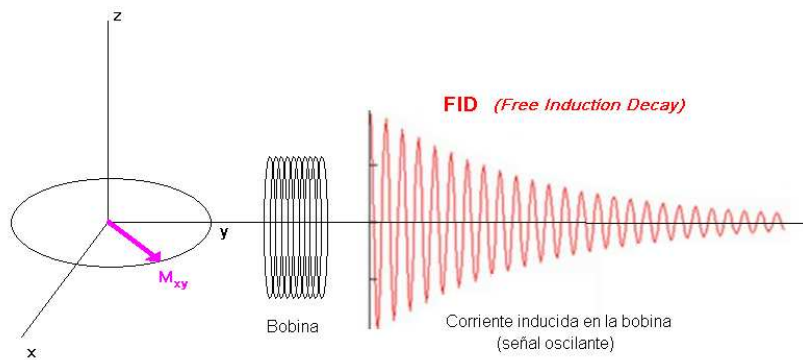


Figura 2.11: Captación de la señal FID [8].

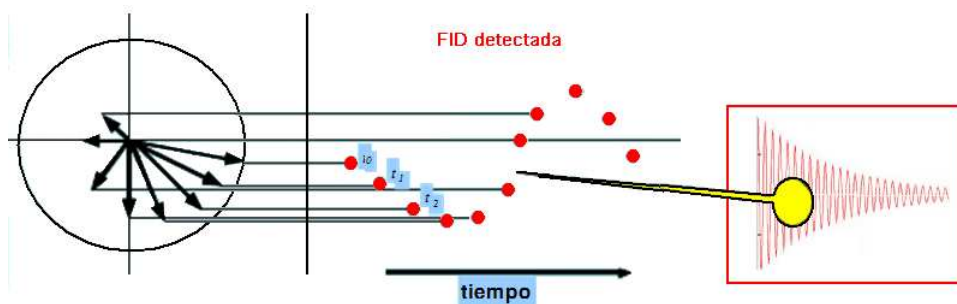


Figura 2.12: Valores de voltaje en la bobina de detección, almacenados en cada unidad de tiempo t [8].

Los pulsos refase de 180° corrigen las heterogeneidades del campo magnético no aleatorias, y, en menor medida, las heterogeneidades en los campos magnéticos locales producidas por diferencias de susceptibilidad magnética de los tejidos. Los ecos obtenidos decaen exclusivamente por la relajación de T_2 de los tejidos como se muestran en la figura 2.14

El eco es una señal analógica que tiene una amplitud creciente primero y decreciente después por dos motivos: a) El refase mediante el pulso de RF de 180° y el posterior desfase, y b) por la aplicación de un gradiente durante la lectura del eco [4].

Imágenes potenciadas

El contraste de la imagen, seleccionando una potenciación en DP (*densidad potencial* o número de protones en el volumen de la imagen), T_1 o T_2 , se regula manejando los siguientes parámetros: a) tiempos de repetición (TR), que controla la cantidad de relajación longitudinal,

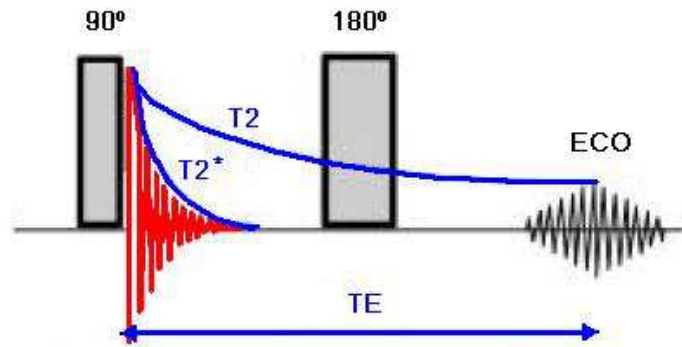


Figura 2.13: Secuencia monoeco [4].

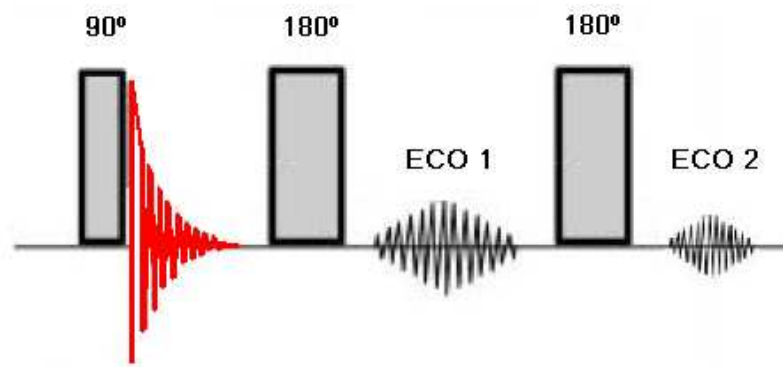


Figura 2.14: Secuencia multieco [4].

b) tiempo de eco (TE), que controla la cantidad de desfase de la componente transversal de la magnetización.

La potenciación en T_1 se obtiene combinando un TR corto y un TE largo; la potenciación en DP con un TR largo y un TE corto, y la potenciación en T_2 con un TD largo y un TE largo. Típicamente, en la secuencia SE el tiempo de adquisición de imágenes potenciadas en T_1 y T_2 puede variar de 1 a 10 minutos, dependiendo de la longitud del TR , del número de píxeles de la matriz en la dirección de la codificación de fase y del número de adquisiciones o NEX [4].

2.7. Reconstrucción de la imagen

Para la formación de la imagen como una matriz de píxeles, la señal obtenida se codifica en fase y en frecuencia, para independizar las filas de las columnas (ejes **X,Y**) como muestra la figura 2.15 [4].

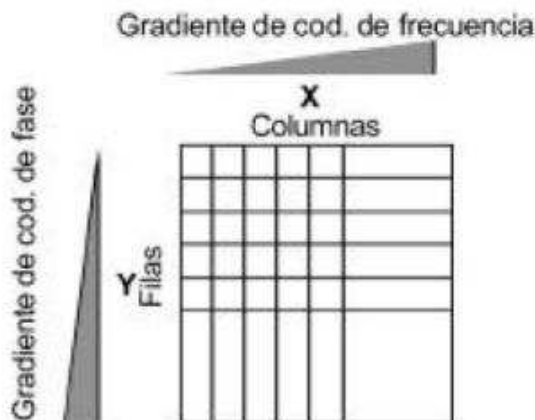


Figura 2.15: Separación de las filas y columnas de la matriz [4].

2.7.1. Codificación de la frecuencia

La codificación de frecuencia permite separar las columnas de la matriz. Ésta se efectúa aplicando un gradiente de campo magnético durante la lectura del eco, de tal manera que los protones de las distintas columnas precesan con una frecuencia diferente según el campo magnético recibido. En una secuencia SE convencional se codifican todas las columnas tras un único pulso de excitación de radiofrecuencia de 90° . El gradiente para la codificación de frecuencia se aplica durante la obtención del eco y produce un desfase máximo al inicio del eco, pasa por un desfase igual a 0 en el punto medio y alcanza un desfase máximo en sentido inverso al final (figura 2.16).

El eco debe ser muestreado para su conversión analógico-digital, con una determinada frecuencia de muestreo. En cada punto o momento de muestreo del eco, los protones de la muestra tienen una frecuencia diferente en sentido horizontal, tal y como indica la figura 2.17. Durante la lectura y muestreo del eco, los protones se refasan progresivamente.

Posteriormente, se descompone en sus múltiples frecuencias y sus correspondientes intensi-

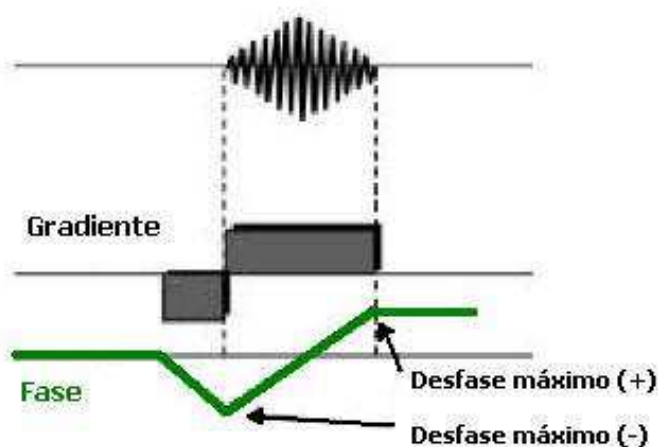


Figura 2.16: Esquema del gradiente de lectura [4]

dades mediante la *Transformada de Fourier (TF)*. Por lo tanto, a cada columna le corresponde una frecuencia, de tal manera que en RM la frecuencia equivale a localización espacial.

Durante la lectura del eco se adquiere información de todas las columnas de la matriz; en la secuencia SE monoeco se obtiene tras un único pulso de excitación. En todos los TR sucesivos se repite el proceso sin variaciones [4].

2.7.2. Codificación de la fase

La información necesaria para independizar las filas se adquiere codificando en la fase los protones de muestra. Es necesario adquirir tantas codificaciones de fase como filas tenga la matriz. Cada codificación de fase se denomina también *vista* o *perfil*. La diferencia entre cada una consiste en la distinta fase de los protones del corte tomográfico en sentido vertical, que determina una frecuencia espacial diferente.

Cada vista contiene información de todo el corte, pero con una fase diferente. Si observamos la figura 2.18 (a) en la codificación de fase 0° , en la que no se ha aplicado gradiente en sentido vertical, todos los protones del corte tienen la misma fase y frecuencia. En la primera codificación de fase los protones se desfasan 360° desde el extremo inferior hasta el superior de la imagen. Expresándolo gráficamente podríamos decir que se ha dado un giro de 360° a la fase de los protones como muestra el apartado (b). En la segunda codificación de fase, el desfase es de 720°

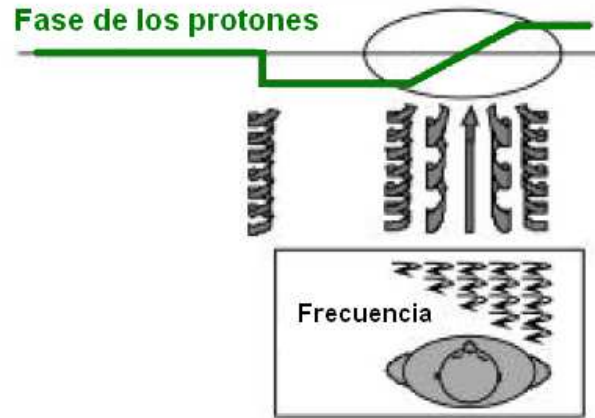


Figura 2.17: Codificación de la frecuencia. Antes de la señal de eco se aplica un gradiente que desfasa los protones en sentido horizontal. En el centro del eco, el gradiente tiene un valor igual a 0 y la frecuencia es 0. En ese instante la fase y frecuencia de los protones es igual en todo el corte. En los extremos del gradiente el desfase es máximo [4].

como se aprecia en el apartado (c). En cada codificación de fase sucesiva los protones se desfasan otros 360° . Esto quiere decir que para la codificación número 127 los protones se habrán desfasado 128 veces 360° en sentido vertical.

Por efecto de cancelación de la señal de unos protones con otros de fase opuesta, los ecos con codificaciones de fase extremas son muy débiles y apenas contribuyen a la señal global de la imagen. No obstante determinarán el detalle fino. Por otro lado los ecos de baja codificación de fase son más intensos, debido a una escasa cancelación de la señal de los protones. Estos ecos centrales contribuyen no solo al contraste de la imagen sino a la mayor parte de la señal. Este hecho se produce porque los tejidos son heterogéneos y no se cancela la señal de todos los protones que tienen una dirección opuesta. En un objeto perfectamente homogéneo se produciría una cancelación total, no existiendo señal de RM para codificaciones de fase distintas de 0.

Los ecos de cada TR difieren entre sí porque tienen una codificación de fase distinta, de tal manera que para la obtención de una imagen con una matriz de 256×256 hay que efectuar 256 codificaciones de fase.

El tiempo de adquisición de una imagen de RM se calcula mediante la ecuación 2.27

$$T = TR \times N_{ef}^o \times N_{adq}^o \quad (2.27)$$

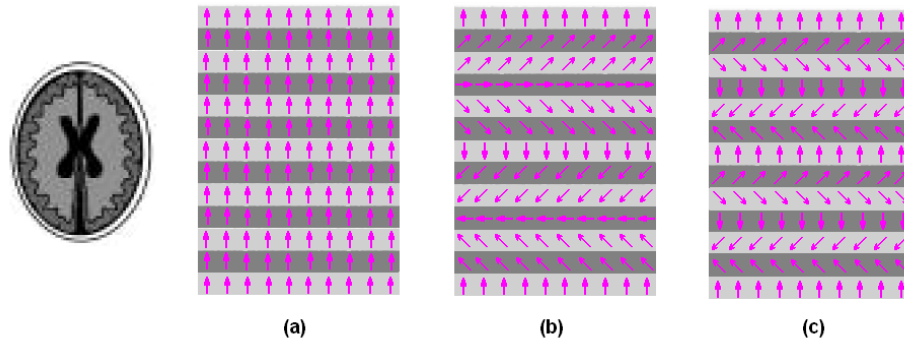


Figura 2.18: (a) Codificación de fase 0: los protones de este corte esquemático del cráneo tienen la misma fase en sentido vertical. (b) Codificación de fase 1: mediante la aplicación de un gradiente los protones se desfazan 360° en sentido vertical. (c) Codificación de fase 2: un gradiente más intenso que en el caso anterior, los protones se desfazan 720° en sentido vertical [4].

donde TR es tiempo de repetición entre los sucesivos pulsos de excitación, N_{ef}^o es el número de codificaciones de fase y N_{adq}^o es el número de adquisiciones o veces que la secuencia se repite, bien para obtener una relación S/N adecuada, o con el propósito de reducir los artefactos por movimiento.

De acuerdo con lo expuesto hasta el momento, se puede comprender por qué los tiempos de exploración en RM suelen ser largos, especialmente para la obtención de imágenes potenciadas en DP y T_2 que necesitan un TR largo. Por ejemplo, en una secuencia SE convencional potenciada en T_2 , en la que se utiliza un TR de aproximadamente 2000 ms, la obtención de la imagen a partir de una matriz 256×256 puede durar del orden de 8 a 16 minutos dependiendo del número de NEX . En el mejor de los casos, con una adquisición y según la fórmula anterior: $2000ms \times 1NEX \times 256 = 8min$

Los tiempos de explotación largos presentan múltiples inconvenientes, como son la intolerancia por parte del paciente, sobre todo si tiene claustrofobia, o dolor a determinadas patologías, y la aparición de artefactos por movimientos voluntarios o involuntarios [4].

2.7.3. Espacio K

El espacio K también recibe la denominación de *matriz de datos crudos* o *dominio de la frecuencia*. Consiste en una matriz o conjunto de números generada mediante las codificaciones anteriormente explicadas, cuya TF es la imagen final.

Como ya hemos comentado, cada fila de esta matriz representa un eco, que esta compuesto de diferentes frecuencias y sus correspondientes intensidades. Por ejemplo en una matriz de 256×256 , el eco se compone de 256 muestras correspondientes a 256 frecuencias e intensidades distintas (figura 2.19)

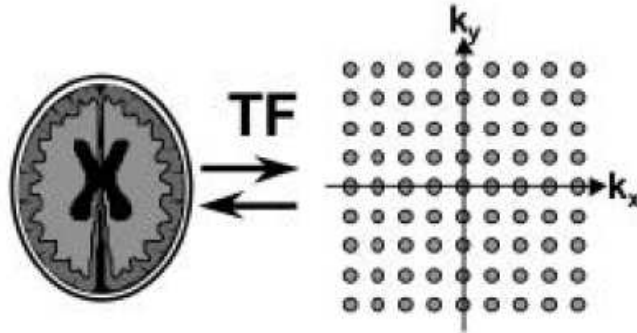


Figura 2.19: Representación de la imagen y del espacio K . Cada línea del espacio K corresponde a una señal de eco, y se representa mediante puntos. Cada punto representa una muestra del eco con una codificación diferente en sentido horizontal. El eje K_x representa las frecuencias espaciales horizontales y el eje K_y las verticales. La TF del espacio K es la imagen final y viceversa [4].

Para la matriz de 256×256 , han de efectuarse también 256 codificaciones de fase. Convencionalmente, se ha establecido que en la línea central del espacio K se coloca la codificación de fase 0. Las sucesivas líneas en sentido ascendente representan las codificaciones de fase numeradas desde +1 hasta +127 hacia un extremo, y en sentido descendente desde -1 hasta -128.

Cada línea del espacio K corresponde al eco obtenido tras la aplicación de un gradiente de codificación de fase. Cada punto de cada línea de la figura corresponde a una frecuencia espacial determinada o a un punto diferente de muestreo de la señal compleja de cada eco (figura 2.19).

Como ya se ha mencionado anteriormente, la amplitud de los ecos es máxima en las líneas centrales del espacio K , y mucho menor en los extremos, donde el gradiente aplicado es mayor y por lo tanto se produce mas desfase. El centro del espacio K genera la información sobre el contraste, contornos, objetos gruesos y la mayor parte de la señal en la imagen. Los extremos

aportan el detalle fino y la resolución espacial como se ve en el esquema de la figura 2.20).

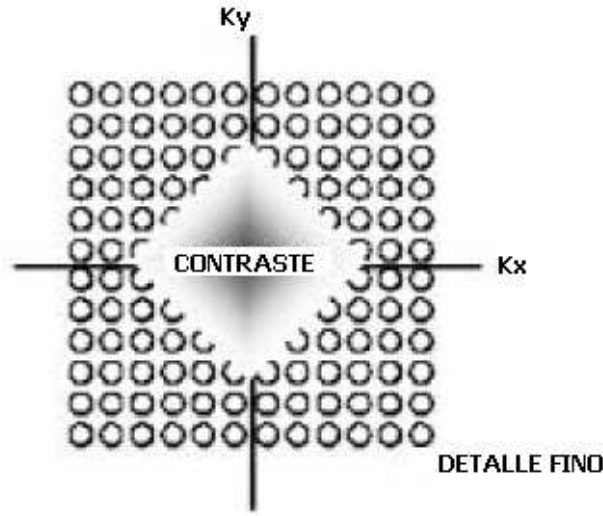


Figura 2.20: Contraste y detalle del espacio K . La parte central del espacio K aporta la mayor parte de la señal y contraste a la imagen final. Los extremos aportan el detalle pero contribuyen escasamente a la señal [4].

Los ecos obtenidos con una codificación igual pero de signo inverso, por ejemplo la codificación de fase $+35$ y la codificación -35 , son simétricos pero invertidos. Ello hace que el espacio K sea simétrico desde su línea central o codificación de fase 0 hacia los extremos. Esto se denomina *simetría hermitiana o conjugada*. también los ecos son simétricos en su mitad ascendente y descendente. Por lo tanto el espacio K es simétrico respecto al centro de coordenadas.

Aunque no existe una correspondencia entre la localización de los puntos de cada línea del espacio K y la localización de los píxeles en la imagen final, las diferentes partes de espacio K tienen una correspondencia con las frecuencias espaciales la imagen [4].

2.7.4. Métodos de reconstrucción (Fourier parcial o Half Fourier)

La imagen con *Fourier parcial*, *Half Fourier* o *HT* es un método de reconstrucción de la imagen que solo adquiere los datos o ecos de aproximadamente la mitad del espacio K , por lo que permite reducir el tiempo total de adquisición sin modificar la secuencia de pulsos.

Fijándonos en la fórmula 2.27 podemos reducir el tiempo de adquisición reduciendo el número de codificaciones de fase N_{ef}^o . Una simple reducción de N_{ef}^o sacrificaría la resolución espacial de

la imagen. Un relleno con ceros de la matriz produce resultados aparentemente buenos debido a la interpolación, pero no cambia la resolución.

La técnica de HF adquiere la mitad de las líneas del espacio K , calcula los datos no adquiridos y reconstruye una imagen con las mismas dimensiones que si la adquisición hubiera sido completa, sin perder la resolución espacial.

La forma mas sencilla de rellenar los datos no adquiridos es calcular el complejo conjugado respecto al origen (centro) de la matriz (figura 2.21), puesto que el espacio K presenta simetría hermítica (simétricas respecto a sus diagonales principales).

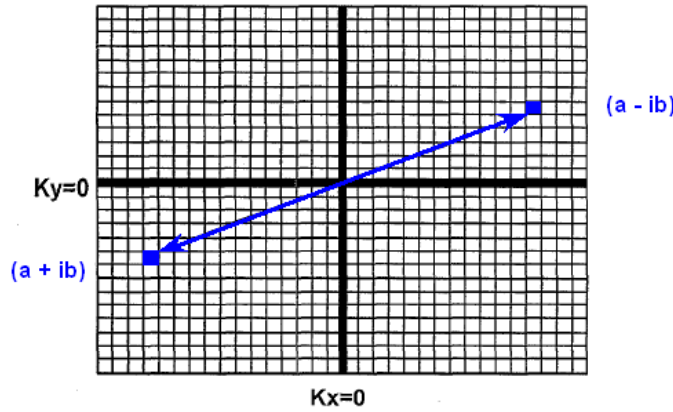


Figura 2.21: Simetría hermítica del espacio K [4].

Teóricamente con la mitad de las líneas del espacio K se puede generar el espacio completo. En la práctica, los datos adquiridos siempre están afectados por errores de fase que impiden que la simetría sea perfecta. Para solucionarlo realmente se adquieren entre un 60 % y un 75 % de los datos. Estas líneas extras de la región central se utilizan para generar mapas de corrección de fase que permiten estimar los datos que faltan con mayor fiabilidad [4].

2.8. Efecto dependiente del nivel de oxigenación de la sangre (BOLD)

El origen de los cambios en la señal de RM ha sido objeto de investigación de múltiples estudios. El modelo mas aceptado explica estos cambios debido a alteraciones locales en la oxige-

nación del tejido, relacionadas con variaciones en la actividad neuronal. De ahí que esta técnica se conozca como *imágenes por efecto BOLD*, del inglés *blood oxigenation level dependent*. Este efecto se basa en el flujo sanguíneocerebral (*FSC*), el metabolismo neuronal y las propiedades magnéticas de la hemoglobina, lo que permite obtener una señal al someter al cerebro a un campo magnético de una determinada intensidad [3] [8].

La molécula encargada de transportar el oxígeno en la sangre es la hemoglobina. Esta molécula tiene unas propiedades magnéticas dependiendo de si va ligada al oxígeno (*oxihemoglobina*) o no (*desoxihemoglobina*). La *oxihemoglobina* es diamagnética, lo que la hace insensible a la resonancia magnética. Pero la *desoxihemoglobina* es paramagnética, lo que genera una distorsión de campo magnético en resonancia magnética. Esto hace que dependiendo de su concentración local en vasos sanguíneos de una región cerebral, obtengamos una señal que se visualiza en RMF. Esta señal es una medida relativa que se muestra negativamente relacionada con la cantidad de desoxihemoglobina.

Cuando realizamos una determinada tarea, una o varias áreas de nuestro cerebro se activan, lo que produce un incremento en el flujo sanguíneocerebral autorregulado en el cerebro hacia las áreas de actividad metabólica. Esto genera un aporte de oxígeno mayor al necesitado por las células, incrementando la concentración de oxihemoglobina [3]. La presencia de oxihemoglobina en las venas amortigua las inhomogeneidades de campo (debidas a la desoxihemoglobina, paramagnética), con lo que el desfase de los espines (y en consecuencia la disminución de señal T_2) no se produce y se recoge una señal mayor en el área activada que la que se produciría en condiciones de reposo.

Para evaluar la activación cerebral, se compara la señal recogida en una condición de reposo con la recogida en una condición de activación. Durante la adquisición se presentan estímulos en periodos apropiados, los estímulos pueden ser sensoriales, motores, tareas cognitivas o incluso actividad mental. Las imágenes adquiridas en ausencia de tales estímulos son utilizadas como control. Las imágenes adquiridas durante la respuesta a la estimulación se comparan con estas imágenes control [18].

MAPAS ESTADÍSTICOS

3.1. Introducción

La finalidad de *SPM* (*Statistical Parametric Mapping*) [13][14] es la realización de mapas de estadísticos paramétricos para la búsqueda de efectos de interés presentes en imágenes funcionales *PET* (Tomografía por Emisión de Positrones), *SPECT* (Tomografía por Emisión de Fotón Único) o *fMRI* (Resonancia Magnética funcional). *SPM* se utiliza actualmente en departamentos de psiquiatría, psicología, neurología, radiología, medicina nuclear, farmacología, ciencias cognitivas y del comportamiento, bioestadística y física biomédica de todo el mundo para la investigación de enfermedades mentales, cuantificación de efectos farmacológicos, estudios cognitivos, realización de análisis longitudinales, estudios intersujeto, e incluso morfométricos [10] [9].

Este método es univariante, es decir, relaciona cada voxel independientemente con el estímulo o estímulos aplicados, sin tener en cuenta las relaciones entre las áreas del cerebro, y es lineal, por lo tanto es limitado debido a la posible naturaleza no lineal de los datos.

3.2. Principios teóricos

Los mapas paramétricos estadísticos (*SPMs*) son imágenes cuyos voxels representan valores que están distribuidos de acuerdo con una función de densidad de probabilidad.

Un estudio de imagen funcional mediante *SPM* está estructurado de la siguiente manera. En primer lugar se realiza un tratamiento previo de las imágenes para que sea posible efectuar sobre ellas el estudio estadístico propiamente dicho. Este pre-proceso consta de tres etapas: a)

realineado, b) normalización y c) filtrado espacial [10] [9].

Una vez superadas, las imágenes están en disposición de incluirse en el estudio estadístico, que a su vez está dividido en dos etapas más: a) análisis estadístico y b) inferencia estadística.

A continuación se detalla cada una de estas etapas.

3.2.1. Realineado

Este paso de procesado previo tan sólo se aplica en el caso de que se disponga de varias imágenes de un mismo sujeto. Consiste en estimar la diferencia de posición entre las distintas imágenes, debida a la diferente colocación de la cabeza del sujeto dentro del dispositivo de imagen (*PET*, *SPECT*, *fMRI*). Para corregirla, se aplican las traslaciones y rotaciones adecuadas que compensen esta diferencia, de modo que las imágenes coincidan en el mismo espacio común. Estos movimientos de pacientes podrían estar relacionados con la tarea llevada a cabo en el momento de la adquisición, especialmente en ensayos cognitivos neuropsicológicos, por lo que a veces puede ser interesante incluir las estimaciones del movimiento como variables en el análisis estadístico [22] .

El proceso de realineado corrige las diferencias de posición entre imágenes de un mismo sujeto, pero no es capaz de colocar en un espacio común imágenes de distintos sujetos. Esta es la finalidad de la siguiente etapa, la normalización espacial.

3.2.2. Normalización espacial

Para realizar un análisis vóxel a vóxel, los datos de distintos sujetos deben corresponderse con un espacio anatómico estándar. Establecer esta correspondencia se denomina *normalización espacial*, y permite la comparación entre sujetos y la presentación de los resultados de un modo convencional.

En esta etapa se realiza una deformación elástica de las imágenes de modo que concuerden con un patrón anatómico estandarizado. Para que la transformación espacial sea correcta, las imágenes deben ser razonablemente similares al patrón utilizado, tanto morfológicamente como en contraste. De este modo, se ponen en correspondencia cada una de las imágenes cerebrales de cada sujeto con una localización homóloga en el espacio estándar. De otro modo, es posible que el algoritmo sea incapaz de encontrar la transformación global óptima.

Esta normalización, además de permitir la comparación vóxel a vóxel de las imágenes, también

facilita la localización de las áreas funcionales. El concepto de sistematizar la localización cerebral de las regiones funcionales se debe originalmente a *Talairach* [21], y si bien *SPM* presenta los resultados finales mediante este método, el sistema de coordenadas empleado para informar acerca de las localizaciones no es el mismo que el que aparece en el atlas de *Talairach*, lo que puede inducir a error.

La normalización espacial debe validarse mediante comparación visual de las imágenes normalizadas con el patrón utilizado. Las diferencias entre ambas deben encontrarse en los distintos niveles de intensidad, debidos a las características metabólicas individuales del sujeto bajo estudio. También habrá diferencias al ruido presente en la imagen, el cual será reducido en la siguiente etapa filtrado espacial [2] [1].

3.2.3. Filtrado espacial (Suavizado de la imagen)

El filtrado es un proceso por el cual los vóxeles se promedian con sus vecinos, produciendo un suavizado de las imágenes, más o menos pronunciado en función de un parámetro denominado *Amplitud Total a Media Altura o Full Width at Half Maximun FWHM*. La *FWHM* tiene unidades espaciales y mide el grado de suavizado: a mayor *FWHM*, mayor suavizado. Como guía se suele utilizar la regla de que la *FWHM* sea, al menos, tres veces mayor que el tamaño de vóxel. Debe tenerse en cuenta que el grado de filtrado aplicado afecta a los resultados, siendo necesario establecer un compromiso en función del tamaño esperado de las áreas de activación, el número de pacientes y el ruido de las imágenes.

El suavizado de las imágenes tiene diversos objetivos. En primer lugar, aumenta la relación señal/ruido, ya que elimina fundamentalmente las componentes ruidosas de la imagen. Otro motivo que hace conveniente suavizar las imágenes es que así se garantiza que los cambios entre sujetos se presentarán en escalas suficientemente grandes como para ser anatómicamente significativas, una vez efectuado una normalización en intensidad. Es muy poco probable que se produzcan analogías significativas entre dos sujetos distintos a escalas muy pequeñas. El tercer motivo para filtrar las imágenes es que así se ajustan mejor a un modelo de campos gaussianos. Esto es importante, ya que la inferencia estadística utilizará la teoría de campos gaussianos para detectar efectos regionales específicos [23].

Una vez filtradas, las imágenes ya están preparadas para ser analizadas estadísticamente. Las etapas de procesamiento previas al análisis estadístico tan sólo deben efectuarse una vez, después de

la cual pueden aplicarse, en principio, en tantos diseños de estudios como se desee.

En la figura 3.1 podemos ver un esquema del sistema *SPM*.

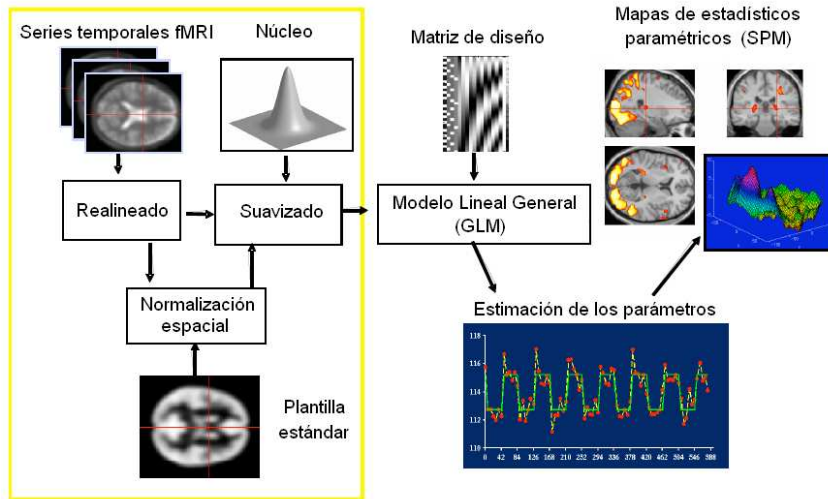


Figura 3.1: Esquema de un sistema SPM [13] [14]

3.2.4. Análisis estadístico

Mediante *SPM* es posible realizar numerosos test estadísticos, como regresiones, test *t* de *Student*, test *F* y análisis de varianza incluyendo covariables y permitiendo el modelado de iteraciones entre ellas.

Para el caso en el que la función de densidad de probabilidad fuera una *t* de Student o una distribución *F* (mapas *t* o *F*), cuanto mayor sea un valor dado, más improbable es la hipótesis nula de ese voxel. Para estimar estos valores, se hace un análisis de todos los voxels usando un test estadístico y los parámetros estadísticos resultantes son reunidos en una imagen, llamada *t*-map o *F*-map [17].

Todos estos tipos de análisis pueden ser englobados en un modelo general (el *modelo lineal general* o *GLM*), que es utilizado por *SPM* para efectuar los cálculos matemáticos.

3.2.5. Inferencia estadística paramétrica

El resultado del análisis estadístico es un valor *p* para cada vóxel de la imagen (figuras 3.2 y 3.3), el cual representa la probabilidad de ausencia de efectos significativos.

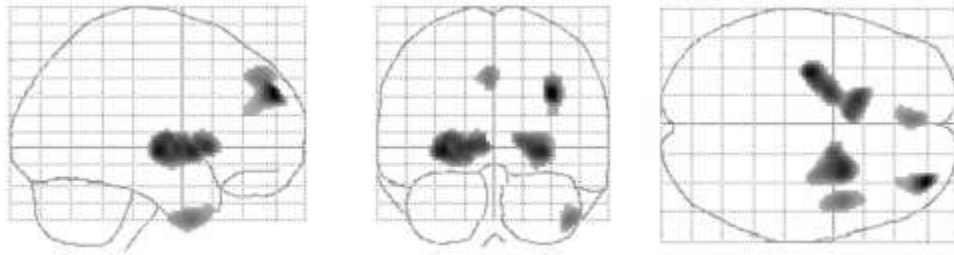


Figura 3.2: Resultado de SPM. La figura muestra zonas de menor actividad metabólica en 12 pacientes de esquizofrenia después de haber sido tratados con un nuevo fármaco neuroléptico [5].

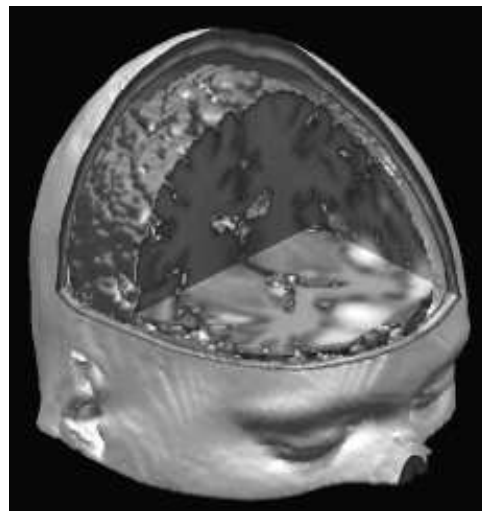


Figura 3.3: Presentación avanzada de resultados mediante SPM. La figura revela zonas de menor actividad metabólica en pacientes de esquizofrenia tratados con un nuevo fármaco neuroléptico con respecto a un grupo de control [5].

Sin embargo, en un estudio *PET* hay muchos vóxeles, que al ser analizados independientemente, dan lugar a un elevado número de valores p . Al realizar un número tan grande de test estadísticos aparece un cierto número de valores p que superan un umbral de significación establecido, tan sólo debido al azar. Este es el problema de las comparaciones múltiples. En concreto y dada su propia definición, en caso de que no haya efectos neurofísicos presentes en las imágenes, se espera que aparezca un 1 por ciento de valores p menores de 0,01, un 0,1 por ciento menores que 0,001, etc.

Estos son los denominados falsos positivos o errores tipo I. El problema de las comparaciones múltiples se solventa habitualmente mediante la corrección de *Bonferroni*. Con ella, el valor p a

partir del cual se acepta la hipótesis de partida, se calcula como $\alpha / (\text{número de test})$. α es la tasa de falsos positivos que se está dispuesto a aceptar para el estudio en su conjunto (habitualmente igual a 0,05, es decir, un falso positivo cada 20 test). Pero la corrección de *Bonferroni* asume que los test son independientes entre sí, lo cual no ocurre en el caso de neuroimágenes, realizando una corrección excesivamente conservadora [5].

Para tratar el problema de la no-independencia entre vóxeles, sobre todo los cercanos, de un modo mas adecuado que la simple corrección de *Bonferroni*, *SPM* hace uso de la llamada teoría de campos gaussianos. Sus fundamentos son relativamente complejos y basta saber que proporciona un valor de p corregido.

Típicamente, el valor de p corregido por comparaciones múltiples a partir del cual se acepta que un efecto es significativo es de $p=0,05$. Este umbral se establece a priori y ofrece una protección de un falso positivo cada 20 observaciones, siempre y cuando se cumplan estrictamente todos los supuestos implicados en el proceso. Esto rara vez ocurre en la práctica, por lo que es extremadamente complicado establecer criterios objetivos para determinar un umbral a partir del cual los valores p deban aceptarse como realmente significativos.

3.3. Modelo lineal general (GLM)

3.3.1. Modelo lineal general: Monosujeto

Todos los estadísticos paramétricos están basados en el *modelo lineal general* o *GLM*. Este modelo se diseña de forma que, para cada voxel, se estima literalmente la respuesta hemodinámica a partir de la matriz de diseño. Concretamente, para cada voxel m el modelo se puede expresar como

$$y_m[n] = \mathbf{x}^T[n] \beta_{m1} + \beta_{m0} + \mathbf{e}_m[n] \quad (3.1)$$

donde $e[n]$ es el error de predicción, β_{m1} es un vector de L componentes correspondientes a otros tantos estímulos y/o actividades y β_{m0} es un factor de sesgo. Usualmente se incluye una componente constante en la matriz de diseño para absorber este sesgo. Alternativamente, se puede eliminar el sesgo de la serie temporal. Este método es univariante¹, es decir, la estimación

¹El modelo lineal general tiene a su favor que su coste computacional es mínimo. Sin embargo, adolece de las carencias de ser un método univariante. Es decir, para el cálculo de cada parámetro sólo se toman en consideración las señales del correspondiente voxel. No obstante, se puede formular de forma inmediata un modelo multivariante

de cada vector β_{m1} sólo depende de la respuesta hemodinámica en el voxel m . Sin embargo, el problema puede resolverse en bloque (sin que por ello el método gane un carácter multivariable), para lo que puede ser escrito en notación matricial de la siguiente forma

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\beta + \mathbf{E} \quad (3.2)$$

donde \mathbf{Y} es la respuesta cerebral y \mathbf{X} es la matriz de diseño anteriormente definida. El conjunto de parámetros β es una matriz de dimensiones $L+1 \times M$. Las filas de esta matriz pueden ser reordenadas según el orden original de las matrices bloque. Las L primeras filas así reordenadas representan una imagen del cerebro cuyos voxel indican el nivel de presencia de cada uno de los estímulos en la correspondiente zona del cerebro. La última fila representa el sesgo de cada uno de los voxels en el estimador y, en principio, carace de interés. La matriz \mathbf{E} contiene el error de estimación por cada voxel e instante de tiempo. Se supondrá que los errores son independientes e idénticamente distribuidos con covarianza $\Sigma = \sigma^2 \mathbf{I}$.

Si la inversa de $X^T X$ existe, lo que ocurre cuando la matriz de diseño es de rango completo, las estimaciones de mínimos cuadrados son

$$\beta_{\text{GLM}} = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{Y} \quad (3.3)$$

La hipótesis nula de que los efectos contenidos en \mathbf{X} no son significativos se puede probar con el estadístico t usando componentes lineales o contrastes de las estimaciones de los parámetros β . Un contraste c es un vector fila de pesos. La importancia de una composición lineal de efectos particulares es probada con

$$T = \frac{\mathbf{c}\beta}{\sqrt{\mathbf{c}\epsilon^2 (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{c}^T}} \quad (3.4)$$

para este problema sin más que utilizar la respuesta hemodinámica \mathbf{Y} para hacer una estimación de los estímulos \mathbf{X} . Es decir, se toma el modelo al revés.

$$\mathbf{X} = \mathbf{Y}\beta^T + \mathbf{E}$$

En este caso, se está haciendo una regresión lineal de los estímulos sobre los datos. El estimador de mínimos cuadrados para este modelo es [17]

$$\beta_{\text{RL}} = \mathbf{X}^T \mathbf{Y} (\mathbf{Y}^T \mathbf{Y})^{-1}$$

donde ϵ^2 es la estimación de la varianza σ^2 , la cual es estimada a cada voxel usando un estimador usual de mínimos cuadrados.

El uso del estadístico t no aporta ningún tipo de información aparte de la contenida en el parámetro β y no resulta de interés para la tarea de clasificación, aunque sí su visualización [17].

3.3.2. Modelo lineal general: Multisujeto

Vamos a ver los casos en el que tenemos k sujetos y dos niveles. Usaremos notaciones diferentes para distinguirlos: (1) para el caso de primer nivel y (2) para el segundo nivel. Partiendo de esta notación, la ecuación 3.2 para el primer nivel queda ahora definida de la forma:

$$\mathbf{Y}^{(1)} = \mathbf{X}^{(1)}\beta^{(1)} + \mathbf{E}^{(1)} \quad (3.5)$$

donde $\mathbf{Y}^{(1)}$ es una matriz con todos los voxeles y todos los instantes de tiempo para los k sujetos. Por lo tanto, sus dimensiones serán $Nk \times M$ (ver ecuación 3.6). A su vez, $\mathbf{X}^{(1)}$ es una matriz de diseño compuesta por las matrices \mathbf{X} (ver ecuación 3.7), $\mathbf{E}^{(1)}$ es el conjunto de errores y $\beta^{(1)}$ es un vector compuesto por las β de cada sujeto organizadas en bloques de $(L+1)k$ (ver ecuación 3.8).

$$\mathbf{Y}^{(1)} = \begin{bmatrix} \mathbf{Y}_1 \\ \mathbf{Y}_2 \\ \vdots \\ \mathbf{Y}_k \end{bmatrix} \quad (3.6)$$

$$\mathbf{X}^{(1)} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}_1 & \cdots & \cdots & 0 \\ \vdots & \mathbf{X}_2 & \cdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & \cdots & \mathbf{X}_k \end{bmatrix} \quad (3.7)$$

$$\beta^{(1)} = \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \vdots \\ \beta_k \end{bmatrix} \quad (3.8)$$

Al tener dos niveles, lo que queremos es saber son las ecuaciones de $\beta^{(1)}$ y $\beta^{(2)}$. Existe una relación entre la β de primer nivel $\beta^{(1)}$ y la de segundo nivel $\beta^{(2)}$ dada por la ecuación

$$\beta^{(1)} = \mathbf{X}^{(2)}\beta^{(2)} + \mathbf{E}^{(2)} \quad (3.9)$$

donde $\beta^{(2)}$ es una matriz con un mapa común para todos los sujetos. Si todos los sujetos fueran iguales se cumpliría que $\beta^{(1)} = \beta^{(2)}$. Por otro lado $\mathbf{X}^{(2)}$ es una matriz compuesta por matrices identidad $\mathbf{I}_1, \mathbf{I}_2, \dots, \mathbf{I}_k$, donde cada matriz identidad tiene unas dimensiones de $(L+1) \times (L+1)$. Esta matriz $\mathbf{X}^{(2)}$ transporta del espacio de $\beta^{(2)}$ a los mapas de todos los sujetos. $\mathbf{E}^{(2)}$ es una matriz diferencia o un conjunto de parámetros y no una matriz de error como lo es $\mathbf{E}^{(1)}$. A partir de esta relación podemos describir la ecuación 3.2 como

$$\mathbf{Y}^{(1)} = \mathbf{X}^{(1)} \left(\mathbf{X}^{(2)}\beta^{(2)} + \mathbf{E}^{(2)} \right) + \mathbf{E}^{(1)} \quad (3.10)$$

$$\mathbf{Y}^{(1)} = \mathbf{X}^{(1)}\mathbf{X}^{(2)}\beta^{(2)} + \mathbf{X}^{(1)}\mathbf{E}^{(2)} + \mathbf{E}^{(1)} \quad (3.11)$$

$$\mathbf{Y}^{(1)} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}^{(1)}\mathbf{X}^{(2)} & \mathbf{X}^{(1)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \beta^{(2)} \\ \mathbf{E}^{(2)} \end{bmatrix} + \mathbf{E}^{(1)} \quad (3.12)$$

Una representación de estos pasos, de cómo pasamos de la ecuación 3.9 a la ecuación 3.12 y de las matrices en un modelo de dos niveles la encontramos en la figura 3.4.

Queremos despejar $\beta^{(2)}$ y $\mathbf{E}^{(2)}$ y para ello multiplicamos por la traspuesta de $[\mathbf{X}^{(1)}\mathbf{X}^{(2)} \quad \mathbf{X}^{(1)}]$ con sus bloques también transpuestos a ambos lados de la igualdad.

$$\begin{bmatrix} \mathbf{X}^{(2)\top}\mathbf{X}^{(1)\top} \\ \mathbf{X}^{(1)\top} \end{bmatrix} \mathbf{Y}^{(1)} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}^{(2)\top}\mathbf{X}^{(1)\top} \\ \mathbf{X}^{(1)\top} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{X}^{(1)}\mathbf{X}^{(2)} & \mathbf{X}^{(1)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \beta^{(2)} \\ \mathbf{E}^{(2)} \end{bmatrix} + \mathbf{E}^{(1)} \quad (3.13)$$

$$\begin{bmatrix} \mathbf{X}^{(2)\top}\mathbf{X}^{(1)\top}\mathbf{Y}^{(1)} \\ \mathbf{X}^{(1)\top}\mathbf{Y}^{(1)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}^{(2)\top}\mathbf{X}^{(1)\top}\mathbf{X}^{(1)}\mathbf{X}^{(2)} & \mathbf{X}^{(2)\top}\mathbf{X}^{(1)\top}\mathbf{X}^{(1)} \\ \mathbf{X}^{(1)\top}\mathbf{X}^{(1)}\mathbf{X}^{(2)} & \mathbf{X}^{(1)\top}\mathbf{X}^{(1)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \beta^{(2)} \\ \mathbf{E}^{(2)} \end{bmatrix} + \mathbf{E}^{(1)} \quad (3.14)$$

Denotaremos $\mathbf{K}_{\mathbf{XX}}^{(11)}$ como

$$\mathbf{K}_{\mathbf{XX}}^{(11)} = \mathbf{X}^{(1)\top}\mathbf{X}^{(1)} \quad (3.15)$$

donde $\mathbf{K}_{\mathbf{XX}}^{(11)}$ se compone de una matriz de ceros cuya diagonal son las diferentes $\mathbf{K}_{\mathbf{XX}}$ de cada sujeto (ver ecuación 3.17). De la misma forma, denotamos $\mathbf{K}_{\mathbf{XY}}^{(11)}$ como

$$\mathbf{K}_{\mathbf{XY}}^{(11)} = \mathbf{X}^{(1)\text{T}} \mathbf{Y}^{(1)} \quad (3.16)$$

donde $\mathbf{K}_{\mathbf{XY}}^{(11)}$ sera un vector compuesto por los diferentes $\mathbf{K}_{\mathbf{XY}}$ de cada sujeto (ver ecuación 3.18)

$$\mathbf{K}_{\mathbf{XX}}^{(11)} = \begin{bmatrix} \mathbf{K}_{\mathbf{XX}}(1,1) & \cdots & \cdots & 0 \\ \vdots & \mathbf{K}_{\mathbf{XX}}(2,2) & \cdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & \cdots & \mathbf{K}_{\mathbf{XX}}(k,k) \end{bmatrix} \quad (3.17)$$

$$\mathbf{K}_{\mathbf{XY}}^{(11)} = \begin{bmatrix} \mathbf{K}_{\mathbf{XY}}(1,1) \\ \mathbf{K}_{\mathbf{XY}}(2,2) \\ \vdots \\ \mathbf{K}_{\mathbf{XY}}(k,k) \end{bmatrix} \quad (3.18)$$

Si desarrollamos el producto del primer término de la matriz a la derecha de la igualdad en la ecuación 3.14 observamos que será igual a la suma de los productos escalares de cada matriz

$$\mathbf{X}^{(2)\text{T}} \mathbf{K}_{\mathbf{XY}}^{(11)} = \mathbf{K}_{\mathbf{XY}}(1,1) + \mathbf{K}_{\mathbf{XY}}(2,2) + \cdots + \mathbf{K}_{\mathbf{XY}}(k,k) = \sum_{i=1}^k \mathbf{K}_{\mathbf{XY}}(i,i) \quad (3.19)$$

Si hacemos lo mismo con el primer término de la matriz a la izquierda de la igualdad en la ecuación 3.14 tendremos

$$\mathbf{X}^{(2)\text{T}} \mathbf{K}_{\mathbf{XX}}^{(11)} \mathbf{X}^{(2)} = \mathbf{K}_{\mathbf{XX}}(1,1) + \mathbf{K}_{\mathbf{XX}}(2,2) + \cdots + \mathbf{K}_{\mathbf{XX}}(k,k) = \sum_{i=1}^k \mathbf{K}_{\mathbf{XX}}(i,i) \quad (3.20)$$

Despejando de la ecuación 3.13 con las nuevas notaciones la solución finalmente es igual a

$$\begin{bmatrix} \beta_{\text{GLM}}^{(2)} \\ \mathbf{E}^{(2)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^k \mathbf{K}_{\mathbf{XX}}(i,i) & \begin{bmatrix} \mathbf{K}_{\mathbf{XX}}(1,1) \cdots \mathbf{K}_{\mathbf{XX}}(k,k) \end{bmatrix} \\ \begin{bmatrix} \mathbf{K}_{\mathbf{XX}}(1,1) \\ \vdots \\ \mathbf{K}_{\mathbf{XX}}(k,k) \end{bmatrix} & \begin{bmatrix} \mathbf{K}_{\mathbf{XX}}(1,1) \cdots 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 \cdots \mathbf{K}_{\mathbf{XX}}(k,k) \end{bmatrix} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^k \mathbf{K}_{\mathbf{XY}}(i,i) \\ \begin{bmatrix} \mathbf{K}_{\mathbf{XY}}(1,1) \\ \vdots \\ \mathbf{K}_{\mathbf{XY}}(k,k) \end{bmatrix} \end{bmatrix} \quad (3.21)$$

El test estadístico se lleva a cabo de forma análoga al caso monosujeto.

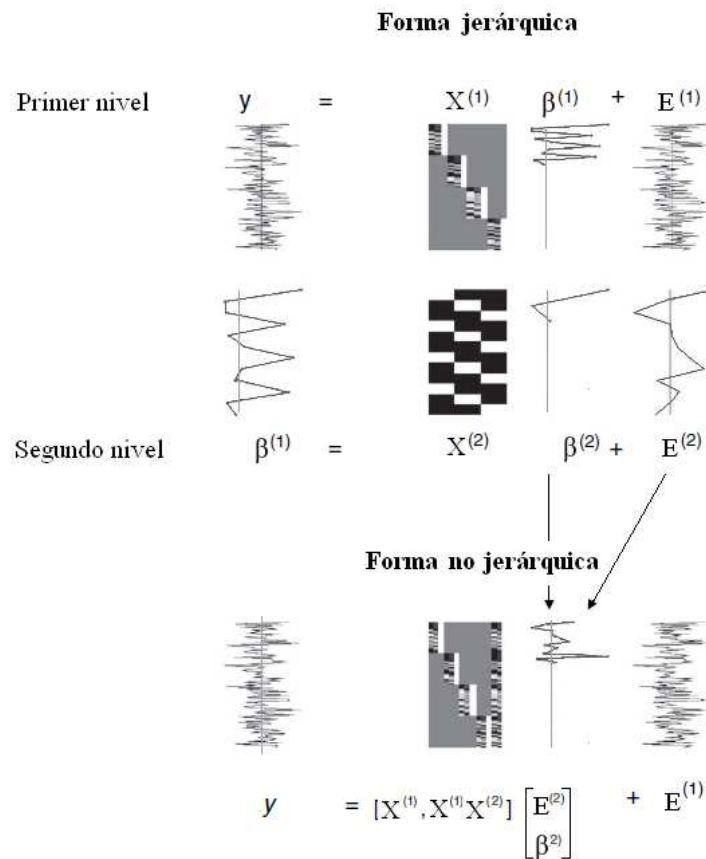


Figura 3.4: Esquema que muestra la forma de las matrices de diseño en un modelo de dos niveles y cómo la forma jerárquica (en la parte superior) se puede reducir a una forma no jerárquica (en la zona inferior). Las matrices de diseño se muestran en formato de imagen con una escala arbitraria de colores. Las variables de respuesta, parámetros y términos de error se representan con celdas. En este ejemplo hay cuatro sujetos o unidades observados en el primer nivel. La respuesta de cada sujeto se modela con los mismos tres efectos, uno de los cuales es un término constante.

MÉTODOS NO LINEALES

4.1. Introducción

Los datos que provienen de una fuente en particular se pueden caracterizar por unas regularidades o patrones. Estos patrones pueden ser exactos, aproximados o estadísticos, y gracias a ellos entendemos las relaciones, regularidades o la estructura inherente de la fuente de datos. Detectando los patrones significativos en los datos disponibles, se puede esperar que un sistema estime nuevos datos provenientes de la misma fuente. Para ello nos valemos de los análisis de patrones, ya que se ocupan de la detección automática de patrones en los datos. En los últimos años, este análisis está presente en muchos productos comerciales. Además hay muchos problemas importantes que sólo pueden ser resueltos usando este enfoque, como por ejemplo la categorización de textos a partir de un análisis de la imagen de una página web.

Un algoritmo de análisis de patrones coge un ejemplo con infinitos datos de la fuente y sus salidas, y detecta una regularidad o una función patrón. Los algoritmos de análisis de patrones tienen que tener 3 propiedades: a) eficiencia o rendimiento de las escalas del algoritmo con conjuntos grandes de datos, b) robustez, la cual se refiere a la insensibilidad del algoritmo frente al ruido en los casos de entrenamiento y c) estabilidad, que implica que los patrones deben permitir la predicción de datos invisibles que provienen de fuentes subyacentes.

La representación de los datos facilita la identificación de los patrones. En el caso de que se dé un cambio de coordenadas, los algoritmos de análisis mantienen la presencia de las regularidades de los datos pero cambian su representación. Algunas representaciones hacen más fácil la detección de las regularidades y permiten el uso de un conjunto de algoritmos, generalmente lineales,

que son muy conocidos y eficientes. Pero no siempre se da este caso y, cuando la representación no es obvia, se vuelven a codificar las relaciones a través del uso de *núcleos*. Usando los núcleos conseguimos una representación de los datos en un espacio característico donde podremos encontrar un patrón lineal y más sencillo para detectar las regularidades de los datos.

En este capítulo nos centraremos en los casos en los que las representaciones no nos dan una solución lineal a primera vista [19].

4.2. Planos de decisión. Espacio de Hilbert

Un plano de decisión es un plano que separa entre un conjunto de objetos pertenecientes a diferentes clases. Un ejemplo sencillo es el mostrado en la figura 4.1.

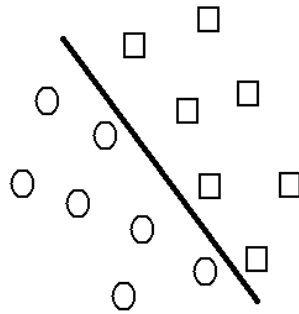


Figura 4.1: Caso linealmente separable

En este caso los objetos, unos de la clase "cuadrado" y otros de la clase "círculo", están separados por una línea o límite, mostrando así el caso lineal. Así cualquier objeto que esté a la derecha del límite será clasificado como "cuadrado" y los que estén a la izquierda sera clasificado como "círculo".

Pero en la mayoría de los casos no son tan simples y se necesitan otras estructuras más complejas para hacer una separación óptima. Como ejemplo podemos ver la figura 4.2 donde se ve claramente que para una separación correcta necesitamos un límite curvo (que es mas complejo que una recta).

Una idea para solucionar este problema consiste en proyectar las entradas en algún espacio

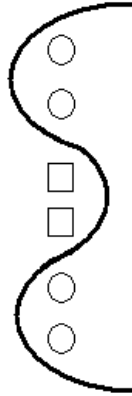


Figura 4.2: Caso linealmente no separable

con una mayor dimensión usando un conjunto de funciones básicas y aplicar el modelo lineal en este nuevo espacio. Cuando los datos no son linealmente separables en el espacio de datos original pueden ser linealmente separables en un espacio característico con una dimensión mas alta que el original, llamado *hiperplano* (ver figura 4.3)

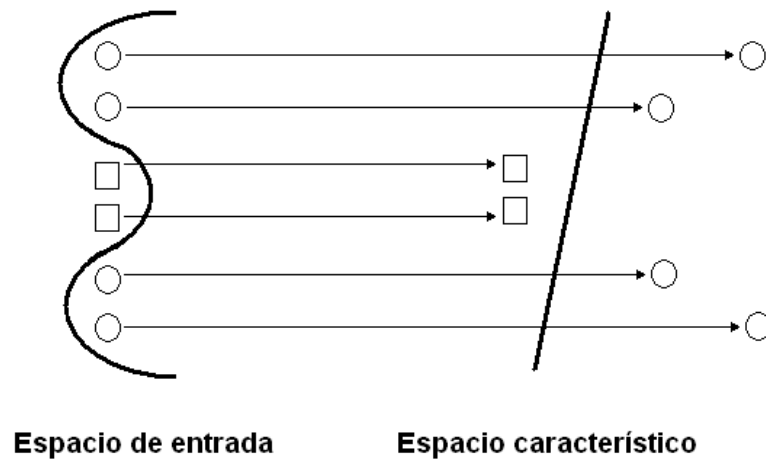


Figura 4.3: Transformación del espacio de entrada (1D) a un hiperplano o espacio característico de mayor dimensión (2D) mediante la transformación lineal $\phi(\mathbf{x}) = (ax^2, bx, c)$

Cuanto mayor sea la dimensión a la que estamos transformando los datos, mayor será la probabilidad de obtener una solución lineal en el hiperplano o espacio característico.

Usaremos la función $\phi(\mathbf{x})$ la cual mapea un vector de entrada de D dimensiones dentro de un espacio característico de N dimensiones llamado *espacio de Hilbert*.

$$\mathbf{x} : \mathbb{R} \rightarrow \phi(\mathbf{x}) : \mathbb{H} \quad (4.1)$$

Si partimos del estimador de la ecuación 3.2 y hacemos la transformación de \mathbf{X} al espacio de Hilbert podremos escribir el estimador como [12]:

$$\mathbf{Y} = \Phi\beta + \mathbf{E} \quad (4.2)$$

4.3. Truco de los núcleos

Hemos visto que si tenemos un problema en una dimensión en la que la solución no es lineal se puede pasar a un espacio de N dimensiones en el que sea posible una solución lineal gracias a una transformación de \mathbf{x} a ϕ . Lo malo es que ϕ tendrá N dimensiones que serán muy grandes y al hacer su producto escalar tendremos N dimensiones \times N dimensiones. Lo mas seguro es que sean infinitas, lo que nos supondría un problema. Por ello existe el *truco Kernel* o *truco de los núcleos* que asocia este producto escalar a una función que sólo depende de las entradas que teníamos inicialmente \mathbf{X} y que tienen muchas menos dimensiones (figura 4.4) [19].

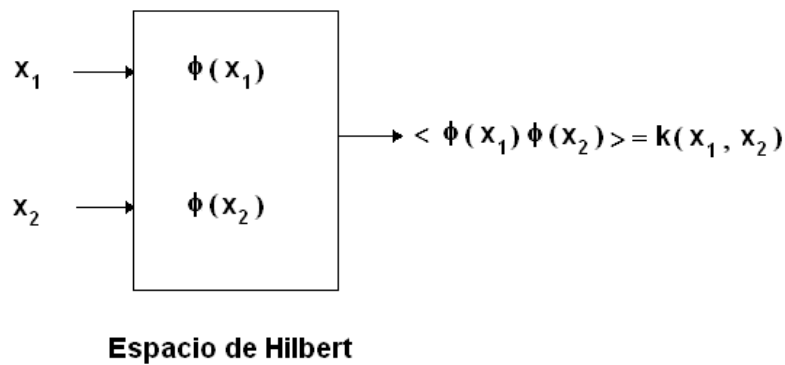


Figura 4.4: Transformación en el espacio de Hilbert

El *kernel* o *núcleo* es toda aquella función $k(\mathbf{x}, \mathbf{y})$ que verifica el *teorema de Mercer*, el cual

muestra que existe una función $\phi : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{H}$ y un producto escalar

$$k(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = \phi(\mathbf{x}_i)^T \phi(\mathbf{x}_j) \quad (4.3)$$

si y sólo si $k(\cdot, \cdot)$ es un operador integral positivo en un espacio de Hilbert. Para que cualquier función $g(\mathbf{x})$ pueda ser un núcleo tiene que ser una función finita y semi-definida positiva, o lo que es lo mismo que cumpla [17]

$$\int g(\mathbf{x}) < \infty \quad (4.4)$$

y para la que se cumple que

$$\int k(\mathbf{x}, \mathbf{y}) g(\mathbf{x}) g(\mathbf{y}) d\mathbf{x} d\mathbf{y} \geq 0 \quad (4.5)$$

4.4. Método general con núcleos (GKM)

4.4.1. Método general con núcleos: Monosujeto

Si la ecuación 3.2 no tiene una solución lineal, tal y como hemos contado anteriormente, hay que pasarla a un espacio de mayor dimensiones para encontrar una solución mas sencilla en ese nuevo espacio. Si pasamos los datos a un espacio de Hilbert obtenemos una nueva ecuación

$$\phi(\mathbf{Y}) = \phi(\mathbf{X}) \beta + \mathbf{E} \quad (4.6)$$

donde $\phi(\mathbf{Y})$ es la transformación de Y en el espacio de Hilbert y $\phi(\mathbf{X})$ es la de X . Al ser una ecuación análoga al caso lineal, podemos reescribir la solución lineal 3.3 en términos de núcleos de Mercer sustituyendo los productos escalares lineales implícitos en las matrices $\mathbf{X}^T \mathbf{X}$ y $\mathbf{X}^T \mathbf{Y}$ por productos escalares en núcleos de Mercer, de la forma [17]:

$$\beta_{\mathbf{GKM}} = (\phi^T(\mathbf{X}) \phi(\mathbf{X}))^{-1} \phi^T(\mathbf{X}) \phi(\mathbf{Y}) \quad (4.7)$$

Siguiendo la ecuación 4.3 podemos escribir los productos en núcleos de Mercer de forma abreviada

$$\mathbf{K}_{\mathbf{XX}} = \phi^T(\mathbf{X}) \phi(\mathbf{X}) \quad (4.8)$$

$$\mathbf{K}_{\mathbf{XY}} = \phi^{\mathbf{T}}(\mathbf{X}) \phi(\mathbf{Y}) \quad (4.9)$$

Así la ecuación 4.7 la podemos abreviar de la siguiente forma

$$\beta_{GKM} = K_{XX}^{-1} K_{XY} \quad (4.10)$$

4.4.2. Método RL con núcleos

El uso del truco de los núcleos para obtener la versión no lineal del estimador $\mathbf{X} = \mathbf{Y}\beta^{\mathbf{T}} + \mathbf{E}$ (véase nota a pie de página 47) no tiene aplicabilidad en resonancia magnética si lo que se pretende es obtener un mapa de activación. En efecto, una versión no lineal del estimador implica una proyección de los datos de entrada a un espacio de mayor dimensionalidad, posiblemente infinita, con lo que se pierde la asignación de cada uno de los voxels a un parámetro del vector β . No obstante, es posible seguir obteniendo ventajas del uso de los núcleos. Para ello hay que notar que el método de mínimos cuadrados utiliza una aproximación a la matriz de autocovarianza de los datos \mathbf{Y} . Esta matriz de covarianza se calcula mediante el producto $\mathbf{Y}^{\mathbf{T}}\mathbf{Y}$. En su lugar, es admisible utilizar núcleos de Mercer. Una forma consiste en expresar la ecuación 3.2 en forma de productos escalares entre vectores de datos $y[i]^T y[j]$ y luego sustituir estos productos mediante núcleos de la forma:

$$K_{YY}(i, j) = \phi(y[i])^T \phi(y[j]) \quad (4.11)$$

Mediante la igualdad $\mathbf{Y}(\mathbf{Y}^{\mathbf{T}}\mathbf{Y})^{-1} = (\mathbf{Y}\mathbf{Y}^{\mathbf{T}})^{-1}\mathbf{Y}$ la ecuación 3.2 se puede escribir como

$$\beta_{RL} = \mathbf{X}^{\mathbf{T}}(\mathbf{Y}\mathbf{Y}^{\mathbf{T}})^{-1}\mathbf{Y} \quad (4.12)$$

que contiene ahora una matriz de Gram de productos escalares en lugar de una matriz de autocovarianza. Si se sustituye el producto escalar euclídeo por uno basado en núcleos, se tiene [17]

$$\beta_{KRL} = \mathbf{X}^{\mathbf{T}}\mathbf{K}_{\mathbf{YY}}^{-1}\mathbf{Y} \quad (4.13)$$

4.4.3. Método general con núcleos: Multisujeto

Igual que en el caso monosujeto, hay una analogía entre el caso multisujeto para *GLM* y el caso multisujeto para *GKM*. Si en *GLM* teníamos una estimación de $\beta^{(1)}$ dada por la ecuación 3.9, para el caso no lineal $\beta^{(1)}$ viene dada por la ecuación

$$\beta_{\mathbf{GKM}}^{(1)} = \mathbf{X}^{(2)} \beta_{\mathbf{GKM}}^{(2)} + \mathbf{E}^{(2)} \quad (4.14)$$

A su vez, y de la misma manera, la estimación de $\beta_{\mathbf{GLM}}^{(2)}$ y $\mathbf{E}^{(2)}$ dada por la ecuación 3.21, para el caso no lineal $\beta_{\mathbf{GKM}}^{(2)}$ y $\mathbf{E}^{(2)}$ viene dada por la ecuación

$$\begin{bmatrix} \beta_{\mathbf{GKM}}^{(2)} \\ \mathbf{E}^{(2)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^k \mathbf{K}_{\mathbf{XX}}(\mathbf{i}, \mathbf{i}) & [\mathbf{K}_{\mathbf{XX}}(\mathbf{1}, \mathbf{1}) \cdots \mathbf{K}_{\mathbf{XX}}(\mathbf{k}, \mathbf{k})] \\ \begin{bmatrix} \mathbf{K}_{\mathbf{XX}}(\mathbf{1}, \mathbf{1}) \\ \vdots \\ \mathbf{K}_{\mathbf{XX}}(\mathbf{k}, \mathbf{k}) \end{bmatrix} & \begin{bmatrix} \mathbf{K}_{\mathbf{XX}}(\mathbf{1}, \mathbf{1}) \cdots \mathbf{0} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{0} \cdots \mathbf{K}_{\mathbf{XX}}(\mathbf{k}, \mathbf{k}) \end{bmatrix} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^k \mathbf{K}_{\mathbf{XY}}(\mathbf{i}, \mathbf{i}) \\ \begin{bmatrix} \mathbf{K}_{\mathbf{XY}}(\mathbf{1}, \mathbf{1}) \\ \vdots \\ \mathbf{K}_{\mathbf{XY}}(\mathbf{k}, \mathbf{k}) \end{bmatrix} \end{bmatrix} \quad (4.15)$$

Para ambos casos la notación y la definición de $\mathbf{X}^{(2)}$ es exactamente igual al caso lineal.

4.5. Test estadístico no paramétrico

Muchas veces es interesante comparar muestras con dos distribuciones de probabilidad diferentes. Por ejemplo podemos comparar dos vectores de datos de tejidos idénticos según lo determinado por diferentes laboratorios para detectar si los datos se pueden analizar conjuntamente o si las diferencias en el procedimiento han causado diferencias en las distribuciones de datos. Igualmente es interesante las comparaciones entre los vectores de diferentes tipos de tejidos, como por ejemplo para determinar diferencias entre tejidos saludables y cancerígenos. Para la comparación de los atributos, es deseable combinar bases de datos que contengan múltiples campos, donde no se sabe de antemano a qué campos corresponden: los campos se comparan maximizando la similitud en las distribuciones de sus entradas. Para comparar distribuciones usaremos un test estadístico que determinará si dos muestras provienen de diferentes distribuciones [11].

Dados ejemplos independientes e idénticamente distribuidos, X que sigue una distribución p ($X \sim p$) de tamaño m e Y que sigue una distribución q ($Y \sim q$) de tamaño n , el test estadístico $\mathcal{T}(X, Y) : \mathcal{X}^m \times \mathcal{X}^n \mapsto \{0, 1\}$ se usa para distinguir entre la hipótesis nula $\mathcal{H}_0 : p = q$ y la

hipótesis alternativa $\mathcal{H}_A : p \neq q$. Esto se consigue mediante la comparación del test estadístico con un umbral particular: si se supera el umbral, entonces la prueba rechaza la hipótesis nula. La región de aceptación del test se define así como el conjunto de números reales por debajo del umbral.

En un caso ideal y si comparamos dos distribuciones iguales el test nos daría un valor igual a cero lo que implicaría que $p = q$. Sin embargo, en la práctica, uno de los datos estimados puede contener ruido o ser parcial, por lo que necesitamos el test estadístico. Al no estar en un caso ideal es posible que obtengamos una respuesta errónea. Un error de *Tipo I* se produce cuando $p = q$ es rechazada basándose en los datos observados, a pesar de que la hipótesis nula sea la hipótesis correcta. Por el contrario, un error de *Tipo II* se produce cuando $p = q$ se acepta a pesar de que las distribuciones sean diferentes.

El nivel α de un test es un límite superior sobre la probabilidad de un error de Tipo I: este es un parámetro de diseño del test que debe ser establecido de antemano, y se utiliza para determinar el umbral al que se compara el test estadístico. La *fuerza* de un test frente a un par (p, q) específico tal que $p \neq q$ es la probabilidad de aceptar erróneamente que $p = q$ en este caso. Un test consistente alcanza un nivel α , y un error del Tipo II igual a cero, en el límite de la muestra.

Sea $\hat{I}(p^{(n)}, q)$ el valor estimado entre $p^{(n)}$ y q . El test de permutación genera todos los conjuntos posibles de permutaciones de p que definiremos como $p_{perm}^{(n)}(k)$, siendo $1 \leq k \leq N!$ con los elementos de la serie temporal de respuesta del cerebro en el voxel n -ésimo, y calcula sus valores asociados $\hat{I}(p_{perm}^{(n)}(k), q)$. Así el valor m asociado al voxel n -ésimo se define como

$$m^{(n)} = \frac{\sum_{k=1}^{N!} \mathcal{I} \left(\hat{I} \left(p_{perm}^{(n)}(k), q \right) > \hat{I} \left(p^{(n)}, q \right) \right)}{N!} \quad (4.16)$$

donde $\hat{I}(\cdot)$ es la función indicatriz.

Debido a la elevada carga computacional de calcular todas las posibles permutaciones en los elementos de $p^{(n)}$, en la práctica sólo se usan unas decenas o cientos de ellos de forma aleatoria. En este caso, el valor exacto de m no se puede saber, pero si lo podemos averiguar con un 95 % de certeza con la fórmula

$$CI_{95\%} = m \pm 1,96 \sqrt{\frac{m(1-m)}{M}} \quad (4.17)$$

donde M es el número de permutaciones usadas.

Usualmente, cuando se utiliza un test no paramétrico, se suele construir un mapa similar al $t - map$ del test paramétrico SPM . Para ello, simplemente se utiliza la función inversa de la distribución t de *Student* para encontrar la t correspondiente a cada uno de los valores de p . Estos mapas se suelen llamar *pseudo t-maps* [10], y su única ventaja es que ofrecen un mayor margen dinámico que el mapa de probabilidades, lo que da una idea de la posible focalidad o no de una determinada respuesta BOLD.

Capítulo 5

EXPERIMENTOS

5.1. Sujetos y paradigma

Diez sujetos sanos fueron estudiados en un escáner Siemens Sonata de 1.5 T y otros diez en un escáner Brucker MedSpec de 4.0 T. El consentimiento basado en las directrices institucionales fue obtenido antes de la participación en el estudio. Los estímulos fueron presentados a través de gafas LCD compatibles con MR y auriculares (Resonancia Technology Inc., Northridge, CA). El paradigma consiste en cuatro tareas entrelazadas: visuales (simulación de damero de 8 Hz), motoras (golpeo con el dedo índice derecho a 2 Hz), auditivas (discriminación sílaba), y cognitivas (cálculo mental). Estas tareas se organizan en un diseño de bloques al azar (8 s por bloque), con un punto de mira sirviendo como base de referencia para un total de 132 s por escaneo (figura 5.1).



Figura 5.1: Representación visual de los estímulos usados en intervalos en el paradigma

La duración total de cada estado es aproximadamente 27 s. La tarea visual consiste en la inversión de un damero blanco y negro con una frecuencia de 8 Hz. La tarea motora consiste en un dedo golpeando al ritmo de un tono a una frecuencia de 1 kHz sobre un botón de respuesta. Durante la tarea auditiva, los sujetos escucharon sílabas grabadas (por ejemplo: "Ah", "Ba",

"Ha", "Ka", Ra") y presionaron un botón cuando escuchaban la sílaba "Ta" (25 % de las sílabas). La tarea cognitiva consiste en cálculos mentales. Se les pidió que sumaran tres números presentados auditivamente y dividir la suma por tres, respondiendo mediante la pulsación de un botón cuando el suma era divisible por tres, sin resto (50 % de los ensayos). Los sujetos fueron instruidos para asistir a cada tarea con un esfuerzo constante a través de las exploraciones e intensidades de campo.

5.2. Adquisición de datos

Los datos de la resonancia magnética fueron adquiridos utilizando un sólo disparo eco-planar con TR: 2 s, TE: 50 ms, ángulo ip: 90°, tamaño de la matriz: 64×64 o 32×32 píxeles, FOV: 192 mm. Los datos con las matrices de 32×32 fueron adquiridos con diferentes anchos de banda, ya sea con 1200 Hz / píxel (BPN) o con 2400 Hz / píxel (HBW), que cambia el grado de distorsión geométrica y la relación señal-ruido. Los cortes fueron de 6 mm de espesor, con un 25 % de diferencia, y 66 volúmenes fueron recogidos para un tiempo total de medición de 132 s.

5.3. Análisis de los datos

El hardware del ordenador utilizado en todos los experimentos consistió en un equipo de trabajo Intel Pentium Dual de 2,4 GHz con memoria 2,75 GB de RAM que se ejecuta en Windows XP, y Matlab 7.0 (The MathWorks, Inc) para todos los análisis GKM y representaciones gráficas. Ocasionalmente, un Apple iMac con procesador Intel Core i5 de 2,7 GHz que se ejecuta en MAC OS X Lion 10.7.5 para los análisis SPM y la umbralización de los mapas de probabilidad.

Los pasos de preprocesamiento incluyen la corrección de movimiento, la corrección de cortes temporales, la normalización espacial y el suavizado espacial. El análisis estadístico usando una matriz de diseño con cuatro condiciones (motor, visual, auditiva, cognitiva) se realizó con umbral de los 1000 vóxeles más significativos y filtro 132 s paso alto.

Para el análisis SPM se usó el software *SPM8* [13][14] para generar los t-maps que representan los cambios en la activación cerebral. Posteriormente se llevó a cabo un análisis similar, pero con el algoritmo GKM, para generar pseudo t-maps a partir de los mapas de probabilidad generados mediante el test de permutación. Los datos se normalizaron a varianza 1 y las matrices y vectores de núcleos de Mercer usados se normalizaron para que los datos estuvieran centrados en el origen

antes de proceder al ajuste por mínimos cuadrados. El núcleo usado fue una gaussiana de varianza 1. Si bien los mapas GKM generados tienen un aspecto altamente dependiente de la anchura del núcleo, los mapas de probabilidad generados por el test de permutación se mostraron altamente invariantes a ese parámetro.

Se llevaron a cabo análisis monosujeto y multisujeto. Los estudios monosujeto se llevaron a cabo usando cuatro sujetos escaneados con el escáner de 4 T y matriz de 32×32 . Para los análisis multisujeto se agruparon cuatro poblaciones de la siguiente forma:

1. Ocho sujetos escaneados en el escáner de 1,5 T con una matriz de 32×32 píxeles.
2. Ocho sujetos escaneados en el escáner de 1,5 T y matriz de 64×64 .
3. Catorce sujetos escaneados en el escáner de 4.0 T y matriz de 32×32 .
4. Siete sujetos escaneados en el escáner de 4.0 T y matriz de 64×64 .

5.4. Resultados

5.4.1. Experimentos monosujeto

Los análisis SPM y GKM dan como resultado cuatro mapas (t-map y pseudo t-map respectivamente) por sujeto, correspondientes a los estímulos visual, motor, cognitivo y auditivo. Cada mapa se umbraliza de forma que sólo se representan los 1000 voxels más representativos (aquellos con un valor de p más alto), a efectos de comparación. Los resultados pueden verse en el Apéndice A (71). Las figuras A.1 a A.8 corresponden a los mapas SPM y pseudo t-maps procedentes del análisis no paramétrico de los mapas GKM para el estímulo visual. En general, el estímulo visual se detecta fácilmente y es consistente entre sujetos a lo largo de todas las figuras, pero puede observarse mayor sensibilidad en GKM, puesto que las zonas detectadas en el área occipital, correspondiente a la visión son mayores. Ello indica que los 1000 voxels seleccionados por el GKM están agrupados en unos pocos agrupamientos en torno a las zonas de la visión. Esto es así también en el conjunto de imágenes SPM, pero en algunos casos con menor volumen de las zonas detectadas, lo que indica presencia de voxels aislados no correspondientes a estímulo alguno sino probablemente debidos a la influencia del ruido. Lo mismo puede decirse para el estímulo motor (figuras A.9 a A.16). Más dudosa es la ventaja obtenida en los estímulos cognitivo (figuras A.17 a A.24) y auditivo (figuras A.25 a A.32), donde parecen detectarse mejor las áreas frontales

y frontolaterales relacionadas con la cognición y las áreas de *Broca* y de *Vernicke* relacionadas con el lenguaje si se utiliza SPM. Esto puede ser debido, sin embargo, a una mala elección del número de voxels representativos y debe ser objeto de un estudio posterior.

5.4.2. Experimentos multisujeto

Los estudios multisujeto se llevaron a cabo de forma idéntica a los anteriores. Los resultados pueden verse en el Apéndice B (103). Se puede observar en las figuras del estímulo visual (figuras B.1 a B.8) mayor presencia de interferencias en áreas no relacionadas con la visión en los mapas SPM, con la consecuencia de una disminución de la sensibilidad. Como ejemplo, compárense los planos 12 a 24 de las figuras correspondientes a activación visual. En las correspondiente a GKM se puede ver una mayor presencia de activación en la zona occipital. El mismo efecto puede observarse en el estímulo motor (figuras B.9 a B.16). Compárense los planos 56 a 72 en las imágenes correspondientes a estímulo motor. En el estímulo cognitivo (figuras B.17 a B.24) parece detectarse mejor la zona frontal y frontolateral que en los estudios monosujeto, aunque no está clara la ventaja del GKM en este caso. Lo mismo puede decirse del estímulo auditivo (figuras B.25 a B.32), aunque en el multisujeto 3 pueden detectarse las áreas relacionadas con el habla.

CONCLUSIÓN Y TRABAJOS FUTUROS

6.1. Conclusión

En este trabajo se ha revisado la técnica de cartografiado estadístico paramétrico (SPM) introducida por Friston para el estudio funcional del cerebro humano mediante resonancia magnética. Se ha introducido un método basado en *núcleos de Mercer* que generaliza el método anterior proporcionándole características no lineales.

El método se basa en el paso de los datos y las matrices de diseño a un *espacio de Hilbert* tipo *RKHS* dotado de un kernel que se utiliza como producto escalar. Los datos son procesados linealmente en ese espacio. La formulación está generalizada al caso de un estudio multisujeto y multiestímulo.

Como un análisis estadístico paramétrico no puede llevarse a cabo al no poder asegurarse la gaussianidad de los datos, es necesario proceder a un análisis no paramétrico.

Se han hecho análisis monosujeto y multisujeto de experimentos sensorimotores y cognitivos en diversos sujetos procedentes de diferentes escáneres. Puede decirse que el GKM aumenta la sensibilidad y la consistencia entre sujetos en algunos casos, en particular para los estímulos visual y motor.

6.2. Trabajo futuro

Este estudio no es concluyente con respecto a la utilidad del método GKM. No obstante, sugiere que la sensibilidad de los mapas generados con GKM puede superar a la del SPM. Es

necesario profundizar en determinados aspectos a fin de determinar si el método es ventajoso. Primero, es necesario proceder a estudiar diferentes umbralizaciones con la ayuda de un experto neurólogo o psiquiatra para determinar la exactitud de las detecciones y su consistencia entre sujetos y grupos. Segundo, sería ventajoso establecer un método para determinar valores adecuados para los parámetros del núcleo usado. Además, es posible encontrar *núcleos de Mercer* más adecuados a esta tarea. Por último, no está demostrado que no pueda usarse algún tipo de test estadístico paramétrico a fin de evitar el uso de test de permutación, que tiene un coste computacional elevado.

APÉNDICES

EXPERIMENTOS MONOSUJETO

A.1. Estímulo visual

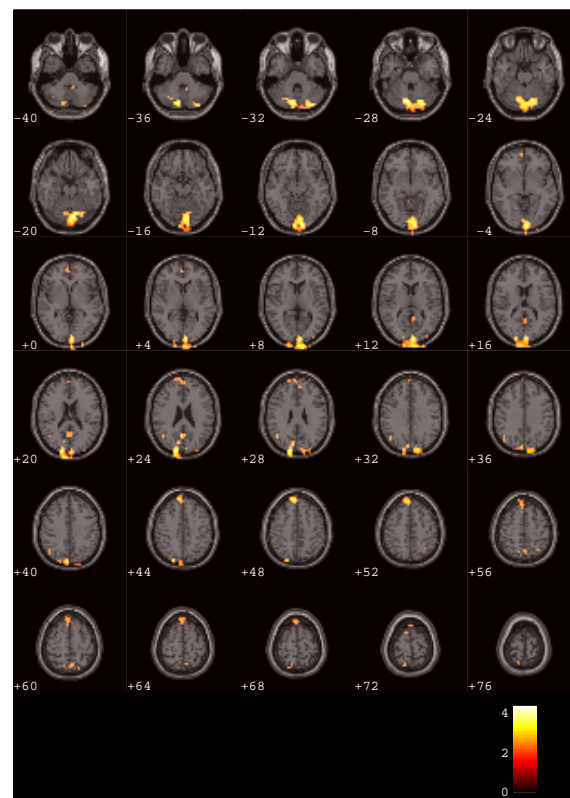


Figura A.1: Estimulo visual monosujeto 1 por el modelo GKM.

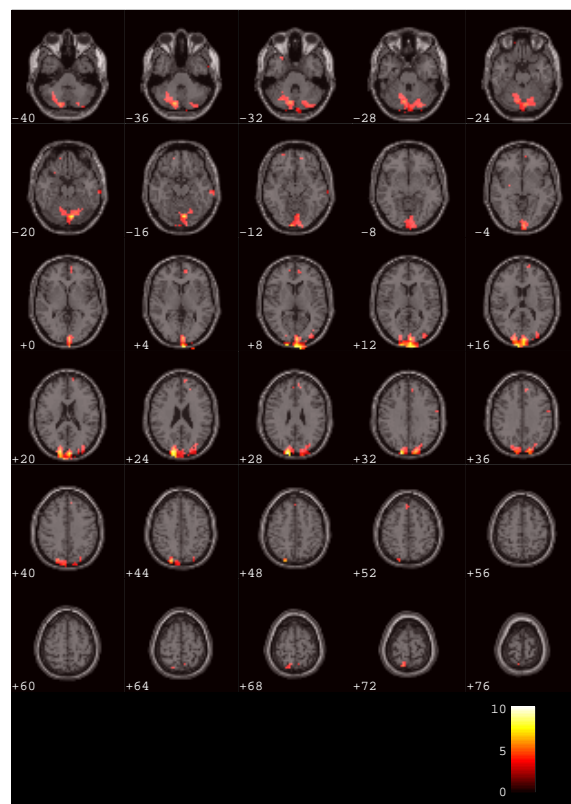


Figura A.2: Estimulo visual monosujeto 1 por el modelo SPM.

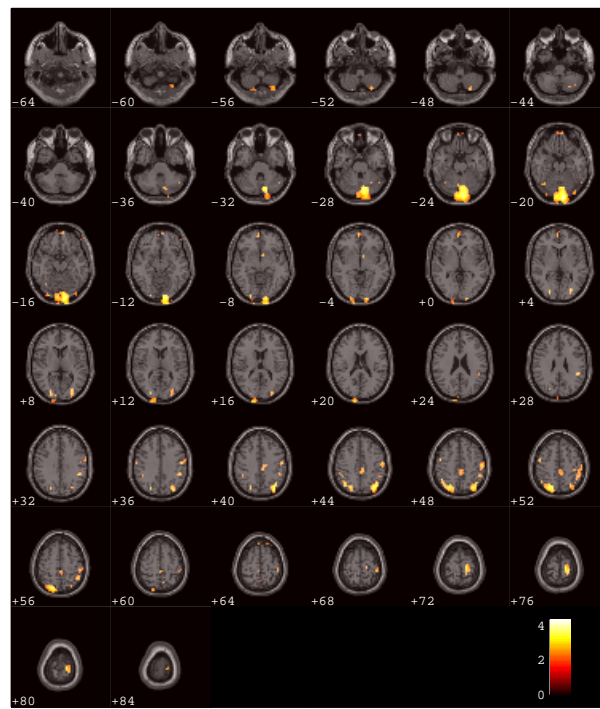


Figura A.3: Estimulo visual monosujeto 2 por el modelo GKM.

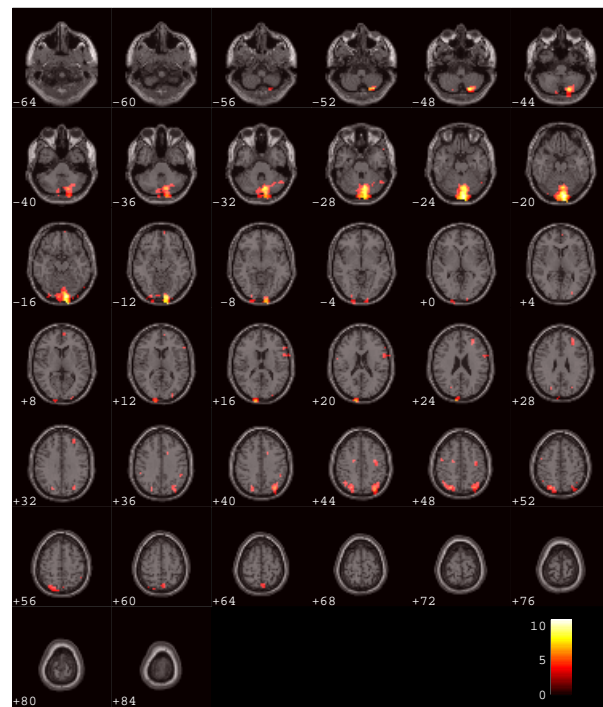


Figura A.4: Estimulo visual monosujeto 2 por el modelo SPM.

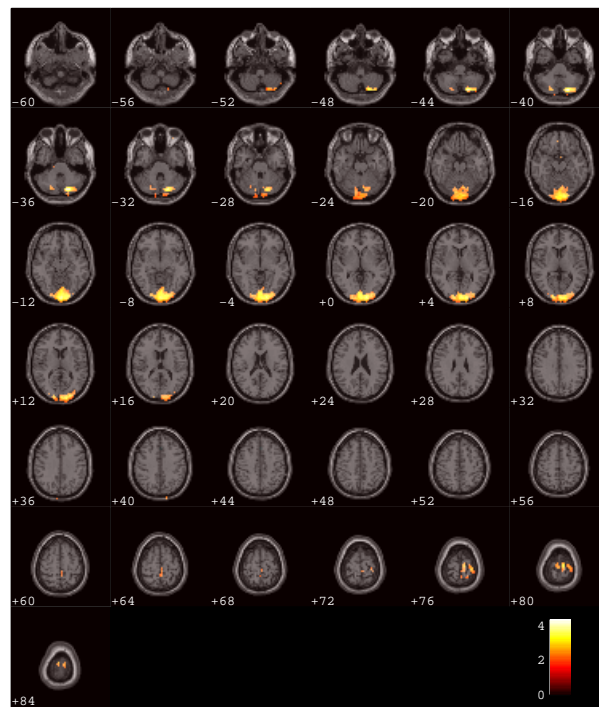


Figura A.5: Estimulo visual monosujeto 3 por el modelo GKM.

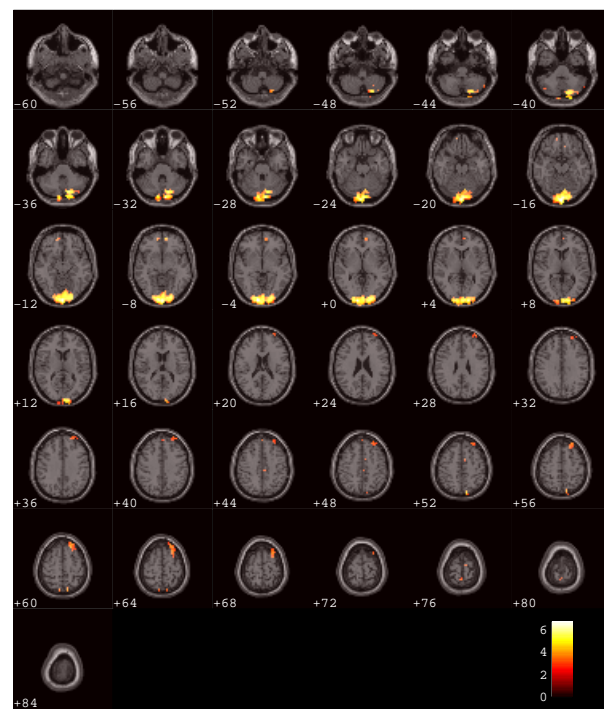


Figura A.6: Estimulo visual monosujeto 3 por el modelo SPM.

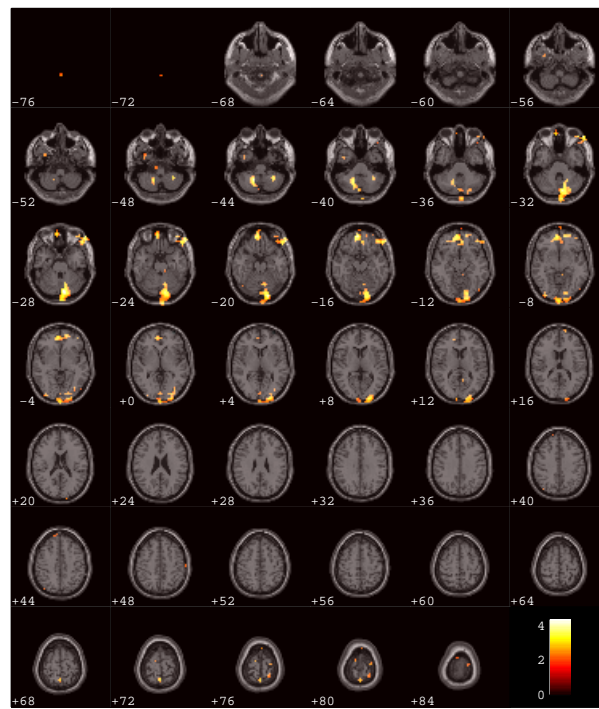


Figura A.7: Estimulo visual monosujeto 4 por el modelo GKM.

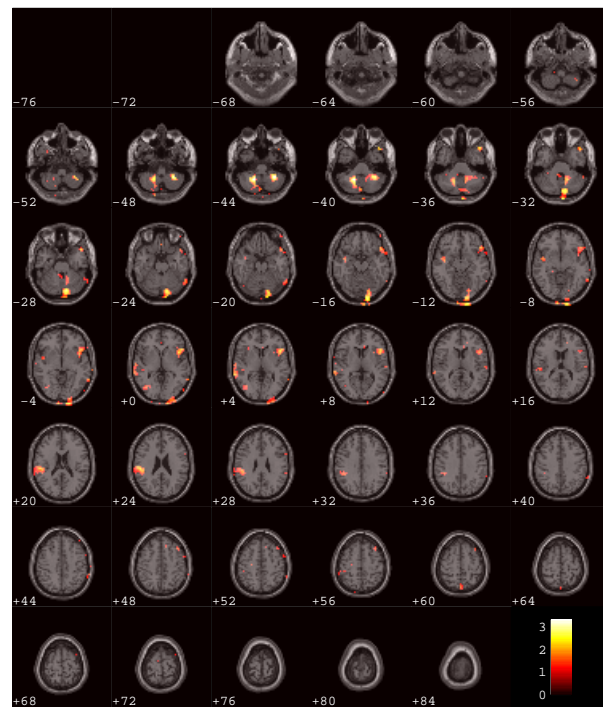


Figura A.8: Estimulo visual monosujeto 4 por el modelo SPM.

A.2. Estímulo motor

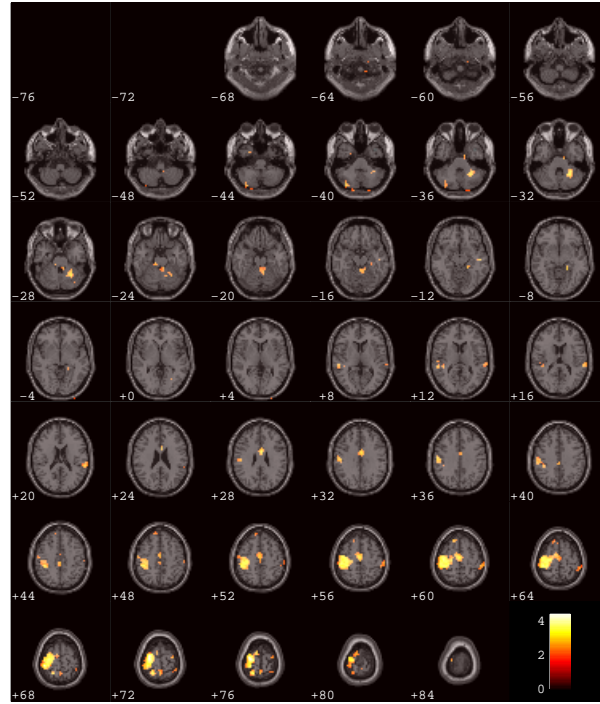


Figura A.9: Estimulo motor monosujeto 1 por el modelo GKM.

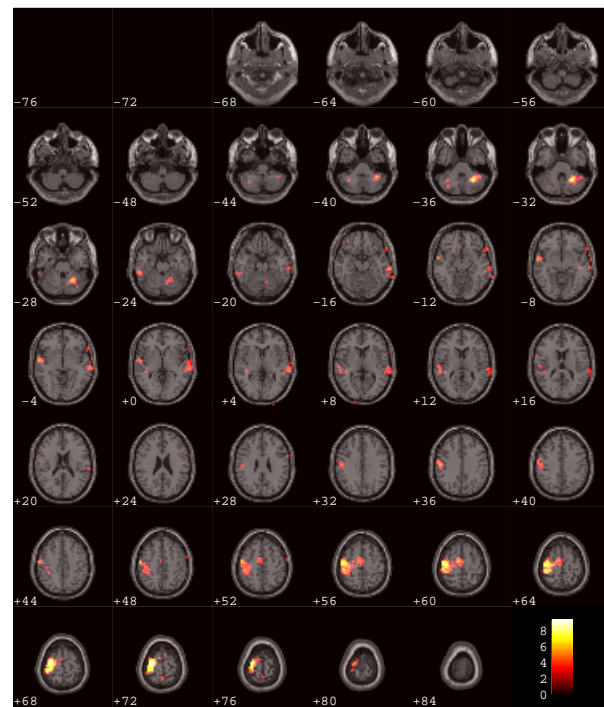


Figura A.10: Estimulo motor monosujeto 1 por el modelo SPM.

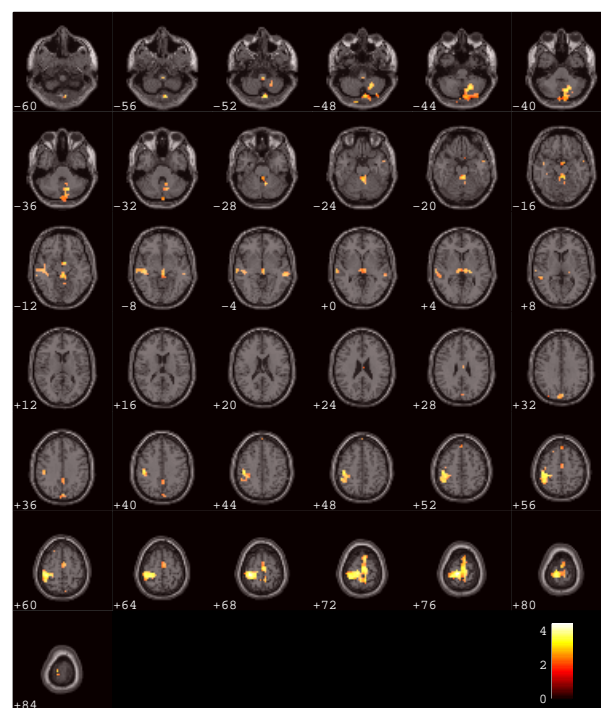


Figura A.11: Estimulo motor monosujeto 2 por el modelo GKM.

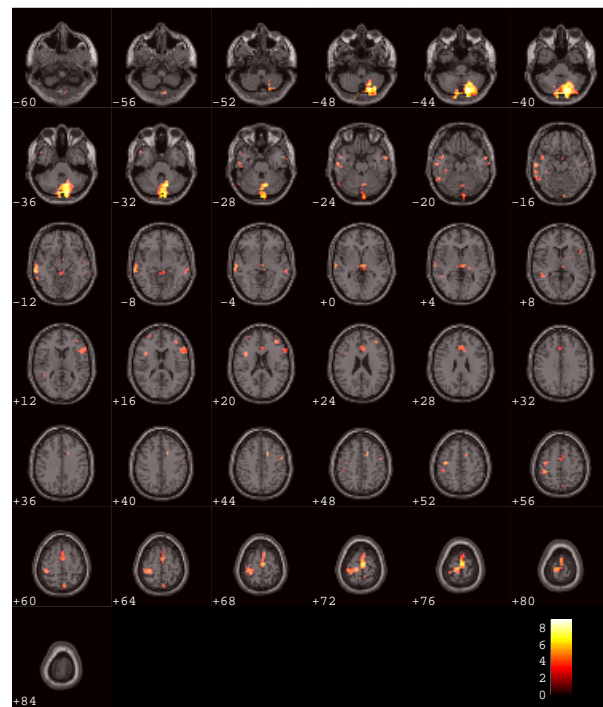


Figura A.12: Estimulo motor monosujeto 2 por el modelo SPM.

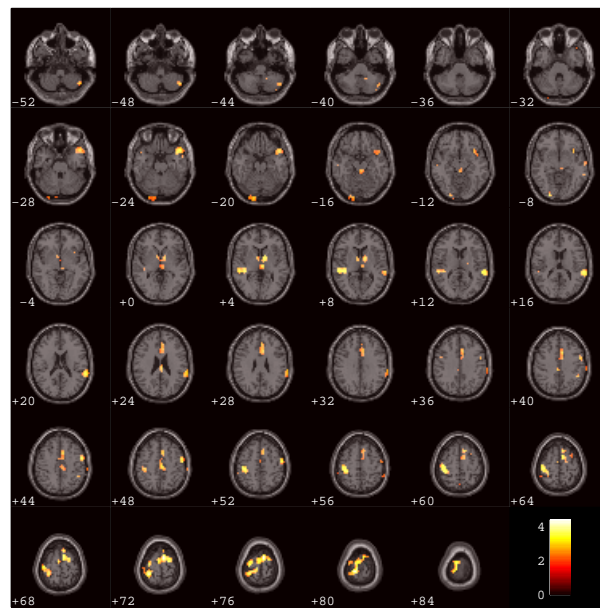


Figura A.13: Estimulo motor monosujeto 3 por el modelo GKM.

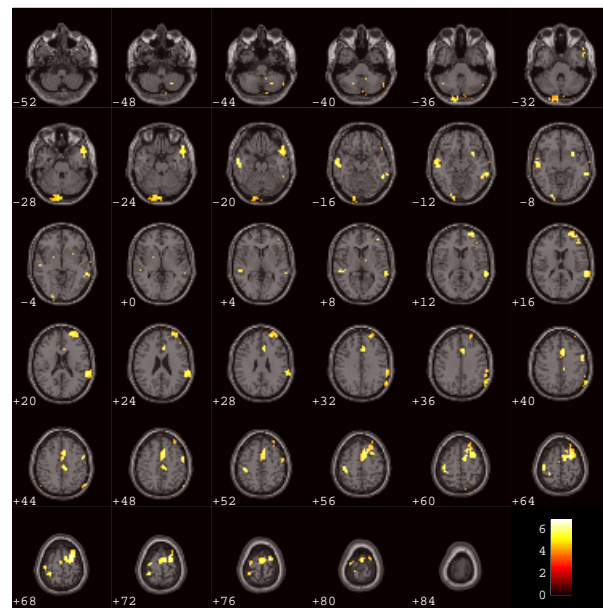


Figura A.14: Estimulo motor monosujeto 3 por el modelo SPM.

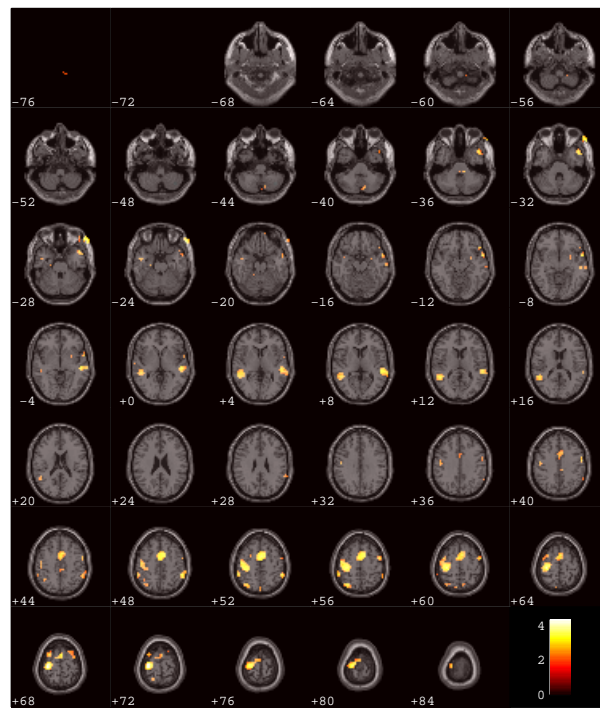


Figura A.15: Estimulo motor monosujeto 4 por el modelo GKM.

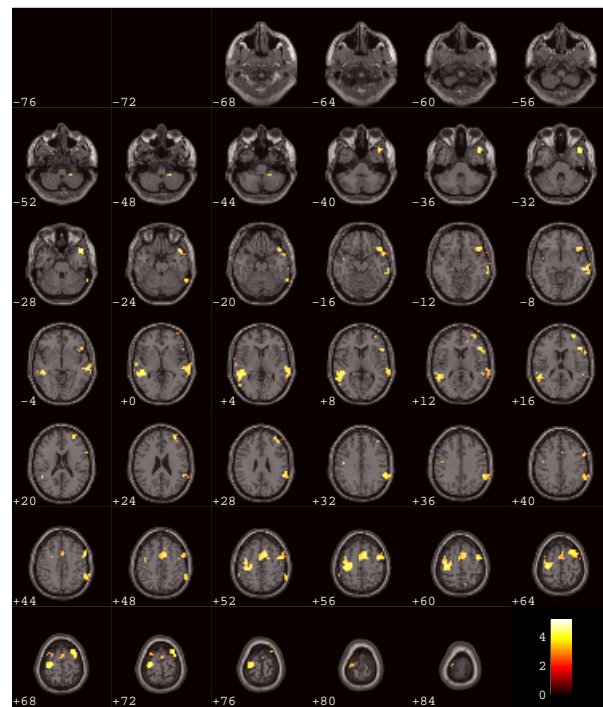


Figura A.16: Estimulo motor monosujeto 4 por el modelo SPM.

A.3. Estímulo cognitivo

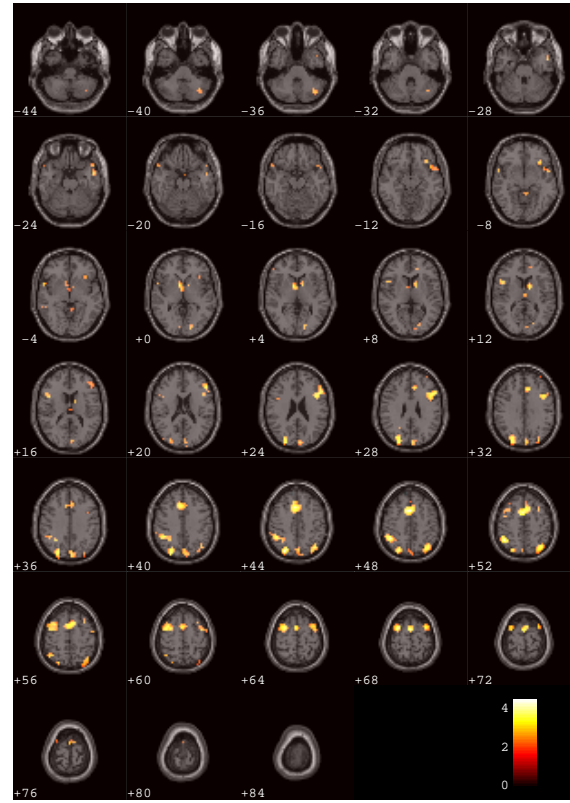


Figura A.17: Estimulo cognitivo monosujeto 1 por el modelo GKM.

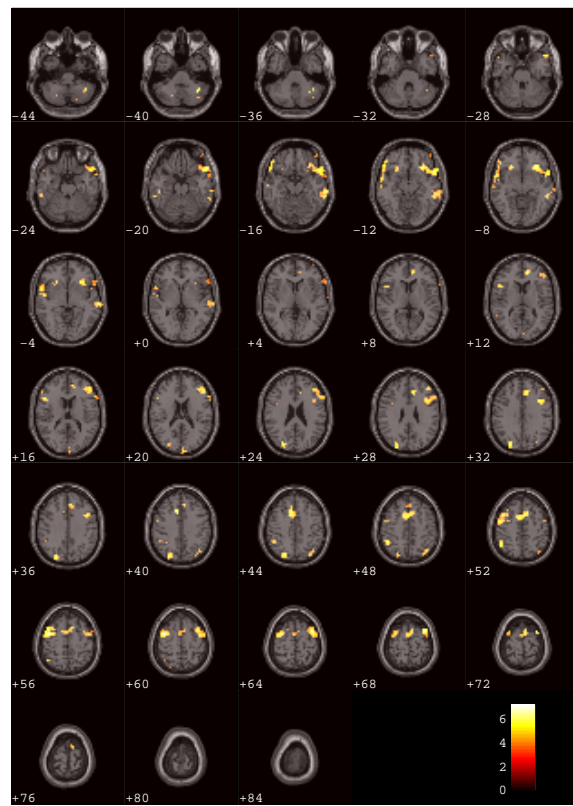


Figura A.18: Estimulo cognitivo monosujeto 1 por el modelo SPM.

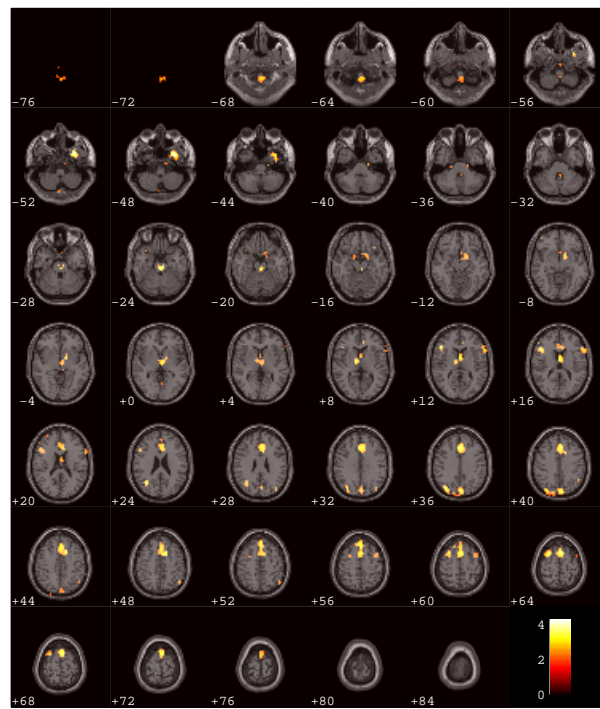


Figura A.19: Estimulo cognitivo monosujeto 2 por el modelo GKM.

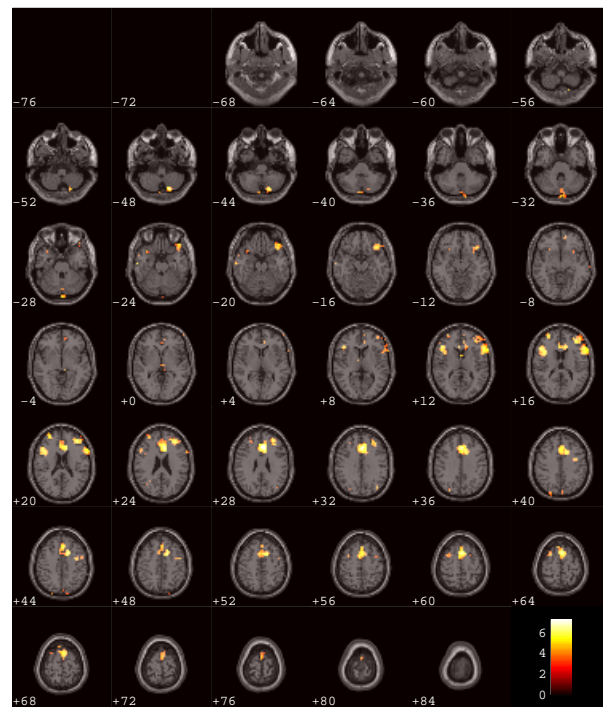


Figura A.20: Estimulo cognitivo monosujeto 2 por el modelo SPM.

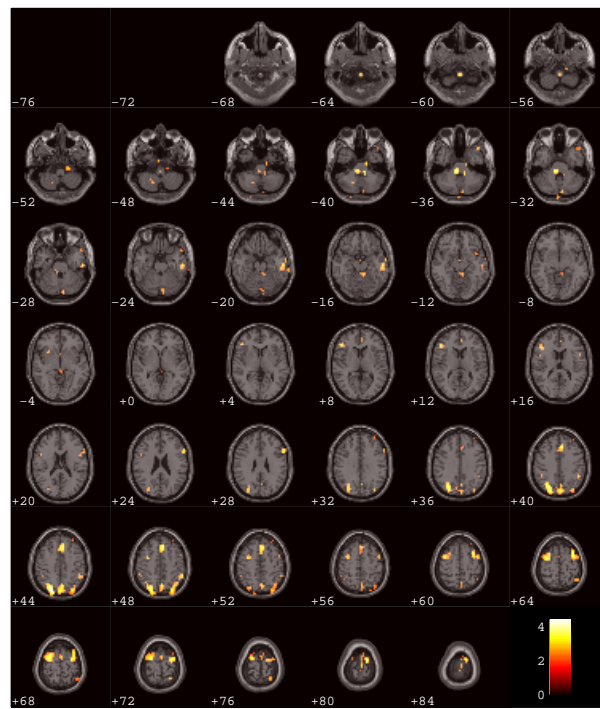


Figura A.21: Estimulo cognitivo monosujeto 3 por el modelo GKM.

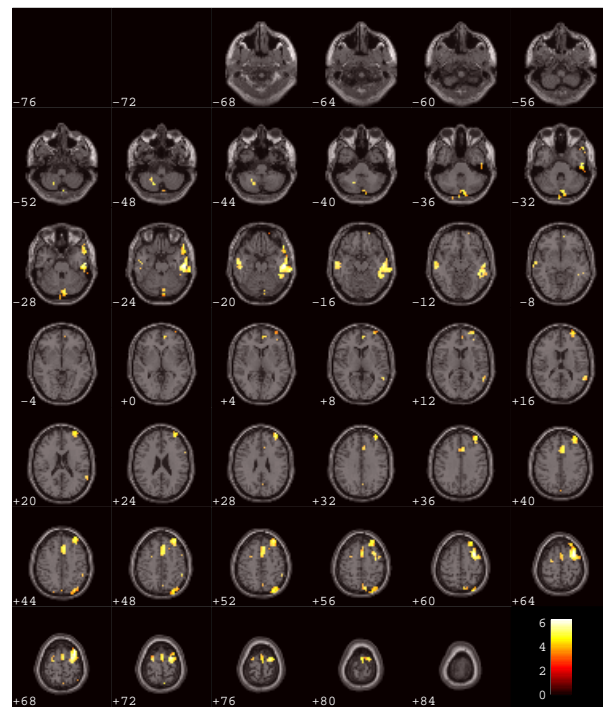


Figura A.22: Estimulo cognitivo monosujeto 3 por el modelo SPM.

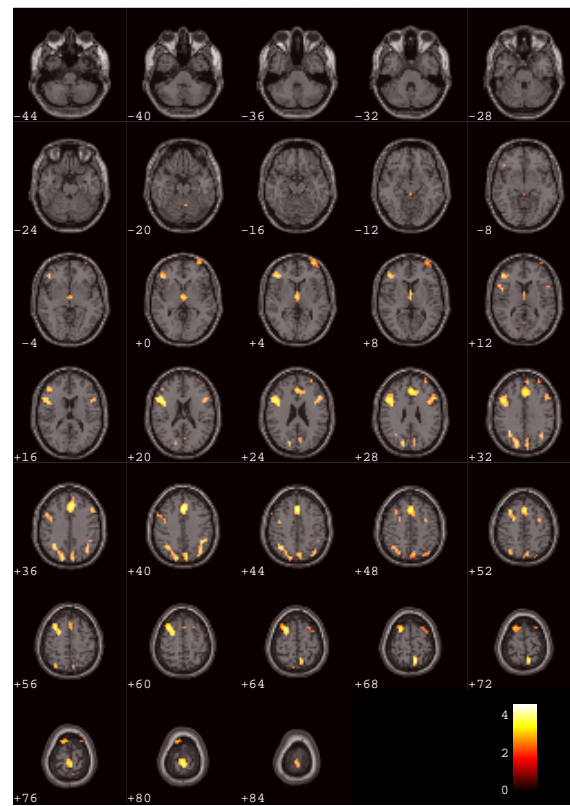


Figura A.23: Estimulo cognitivo monosujeto 4 por el modelo GKM.

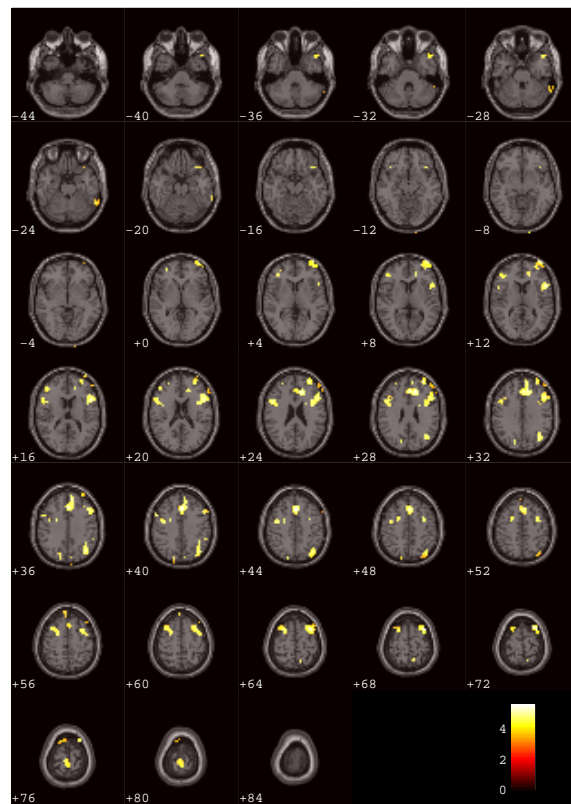


Figura A.24: Estimulo cognitivo monosujeto 4 por el modelo SPM.

A.4. Estímulo auditivo

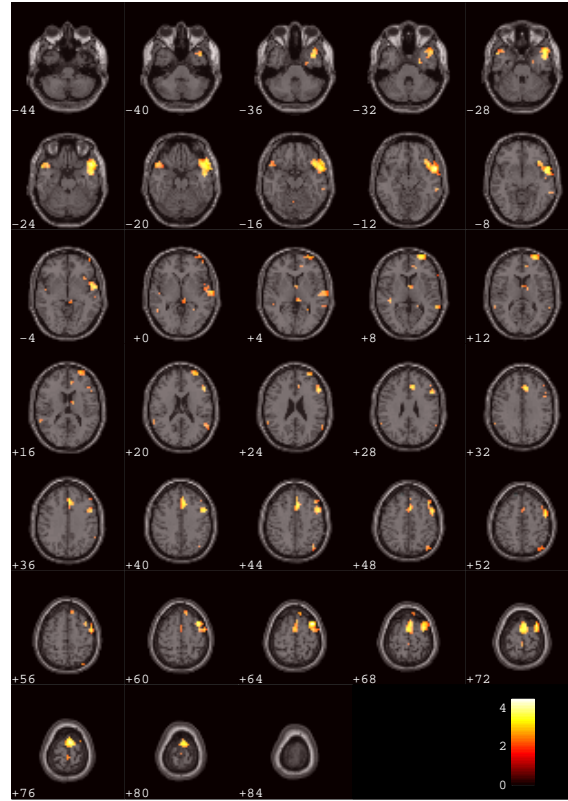


Figura A.25: Estimulo auditivo monosujeto 1 por el modelo GKM.

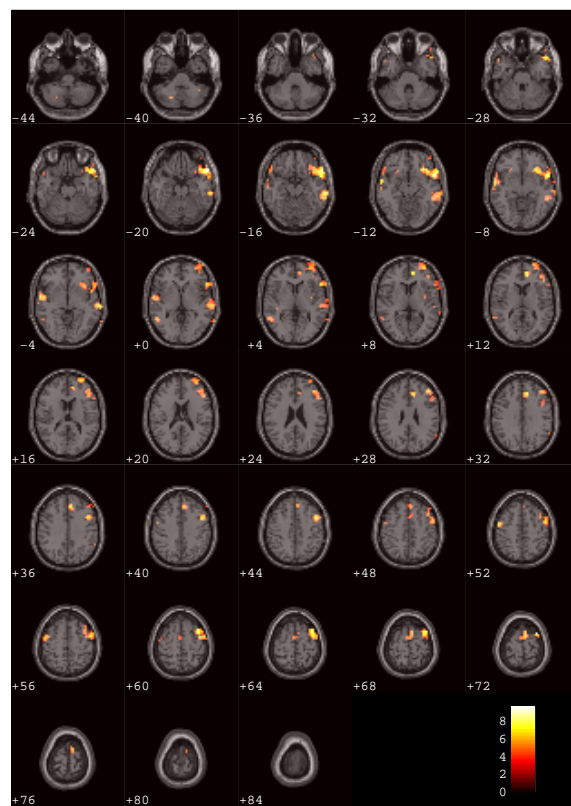


Figura A.26: Estimulo auditivo monosujeto 1 por el modelo SPM.

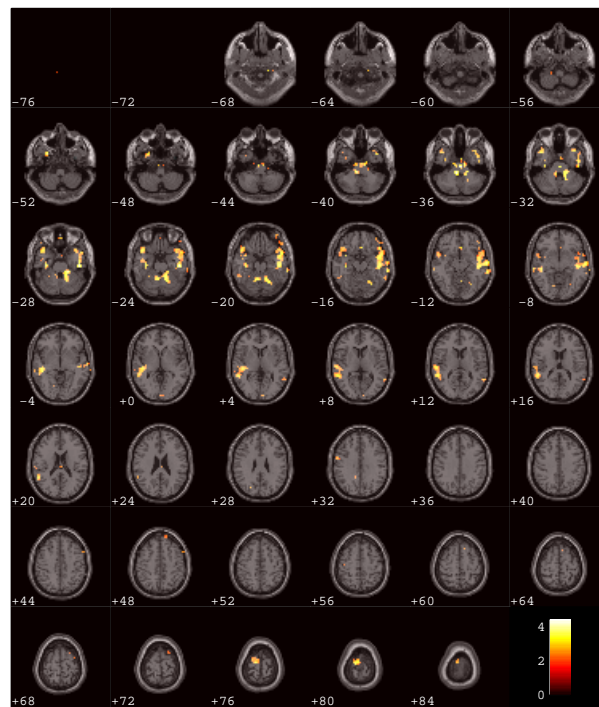


Figura A.27: Estimulo auditivo monosujeto 2 por el modelo GKM.

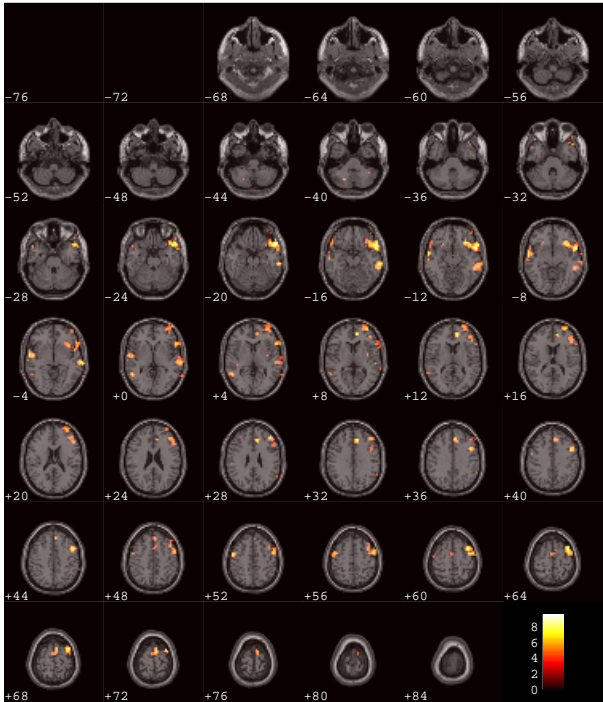


Figura A.28: Estimulo auditivo monosujeto 2 por el modelo SPM.

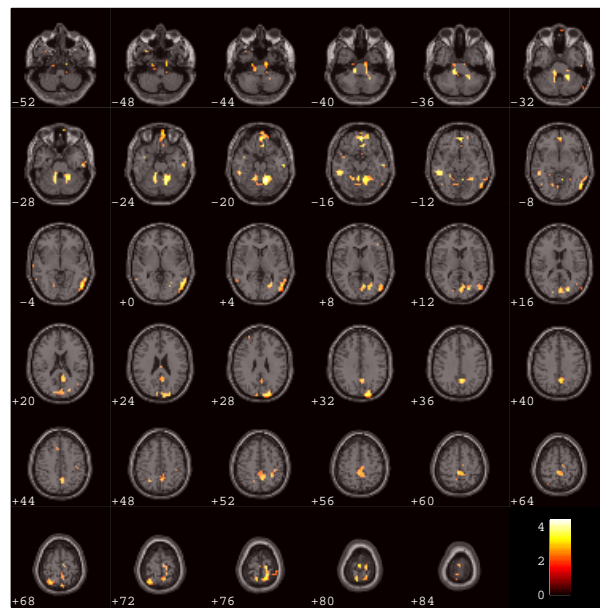


Figura A.29: Estimulo auditivo monosujeto 3 por el modelo GKM.

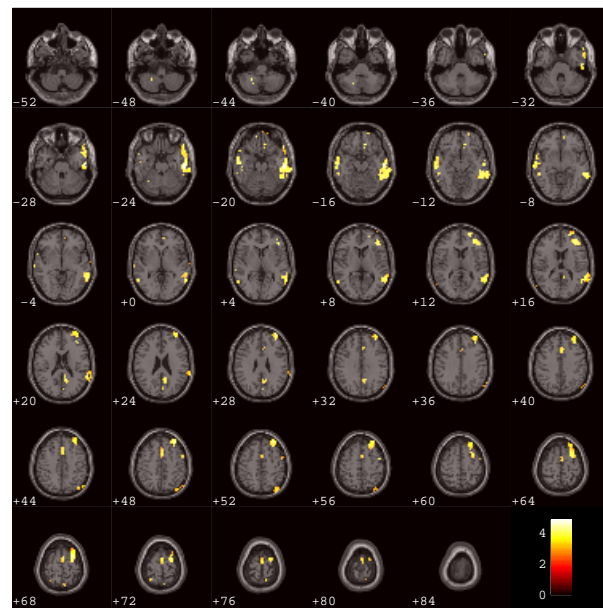


Figura A.30: Estimulo auditivo monosujeto 3 por el modelo SPM.

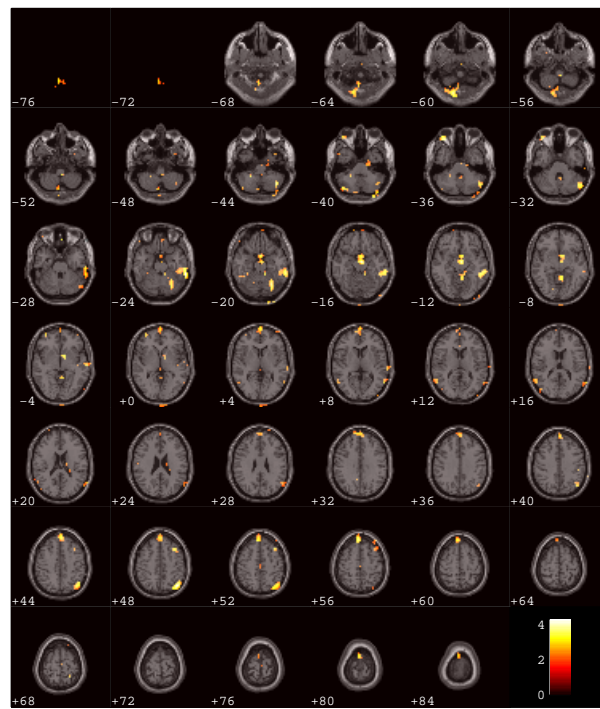


Figura A.31: Estimulo auditivo monosujeto 4 por el modelo GKM.

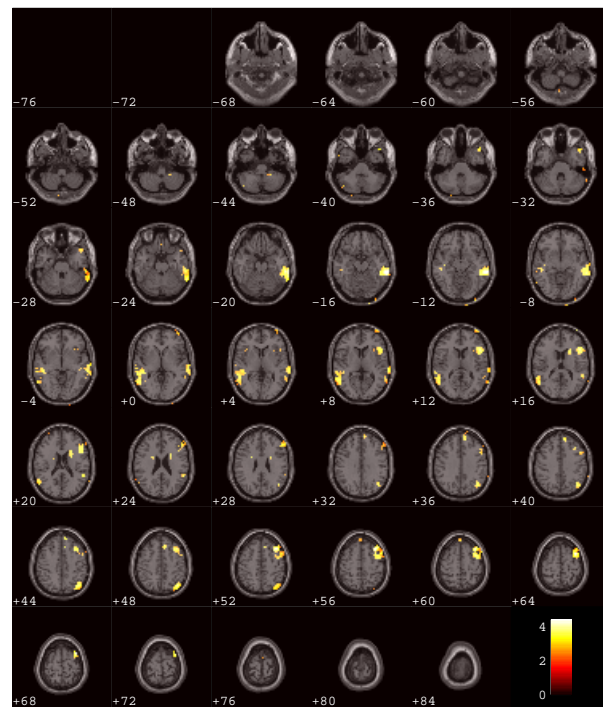


Figura A.32: Estimulo auditivo monosujeto 4 por el modelo SPM.

EXPERIMENTOS MULTISUJETO

B.1. Estímulo visual

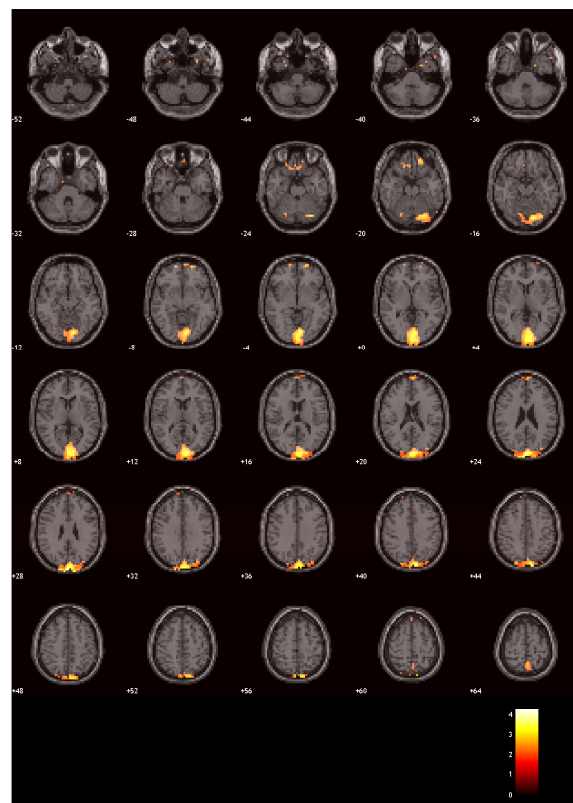


Figura B.1: Estimulo visual multisujeto 1 por el modelo GKM.

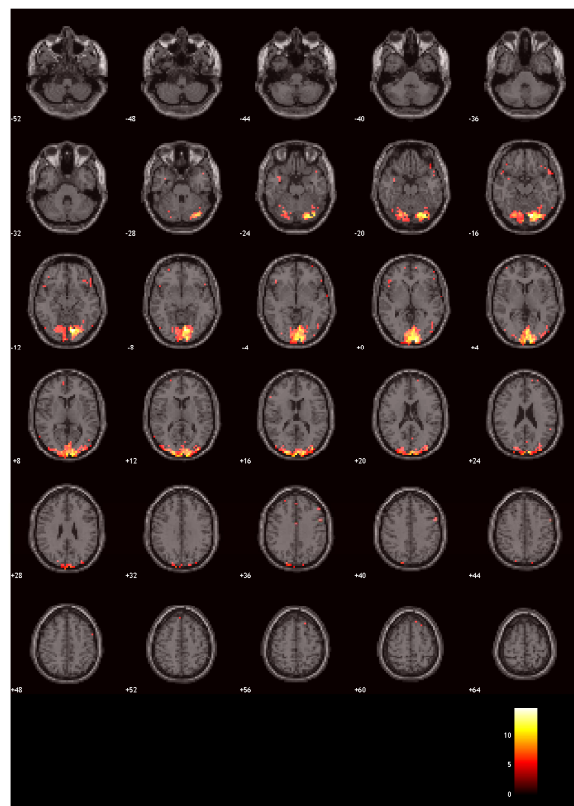


Figura B.2: Estimulo visual multisujeto 1 por el modelo SPM.

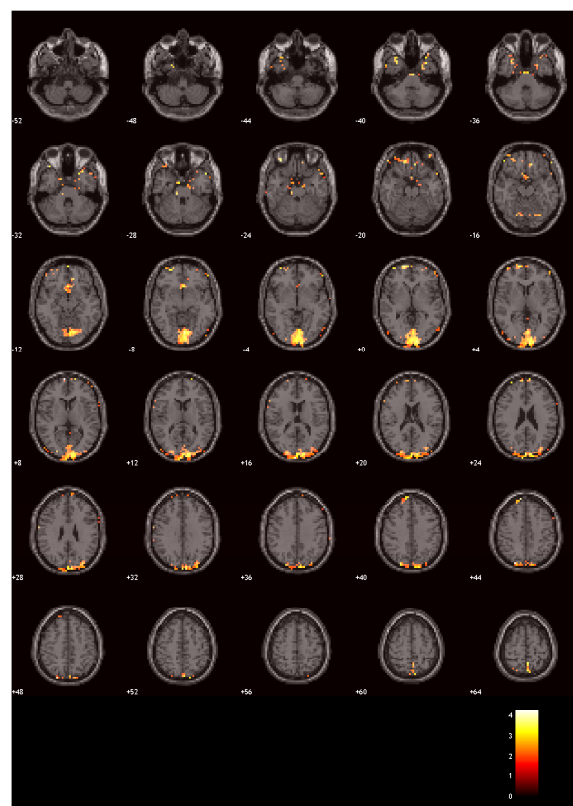


Figura B.3: Estimulo visual multisujeto 2 por el modelo GKM.

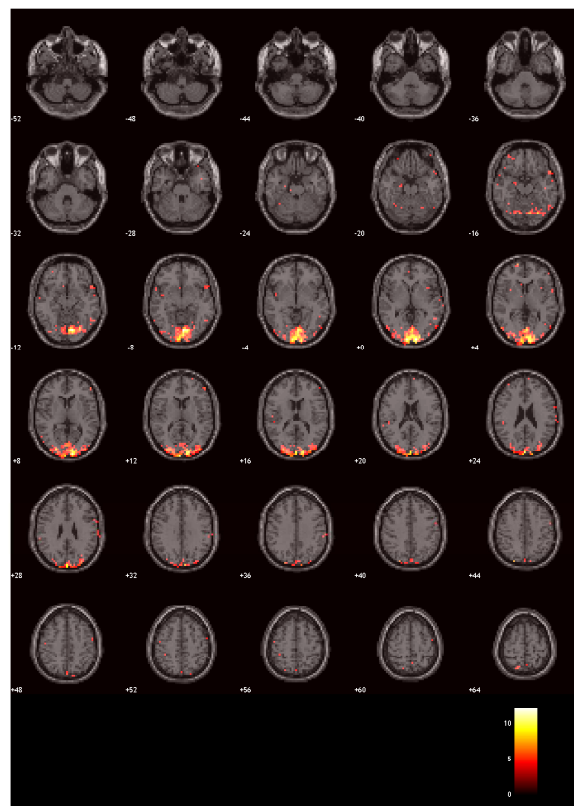


Figura B.4: Estimulo visual multisujeto 2 por el modelo SPM.

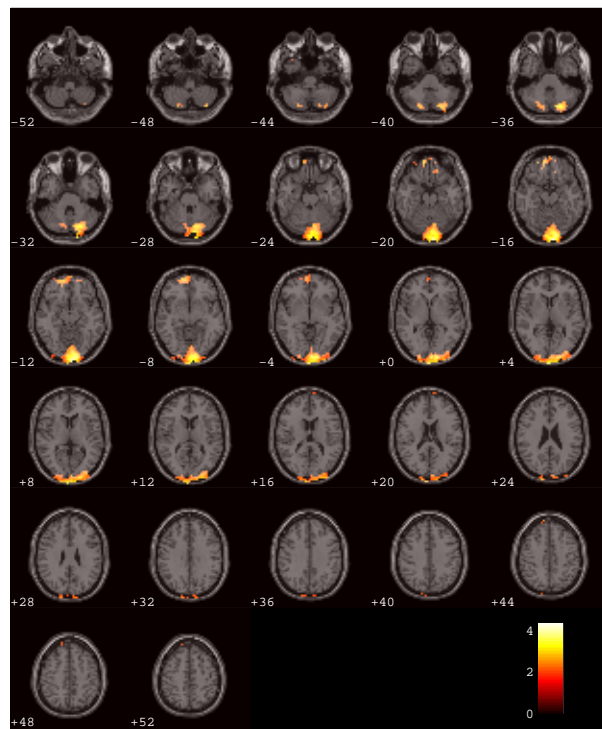


Figura B.5: Estimulo visual multisujeto 3 por el modelo GKM.

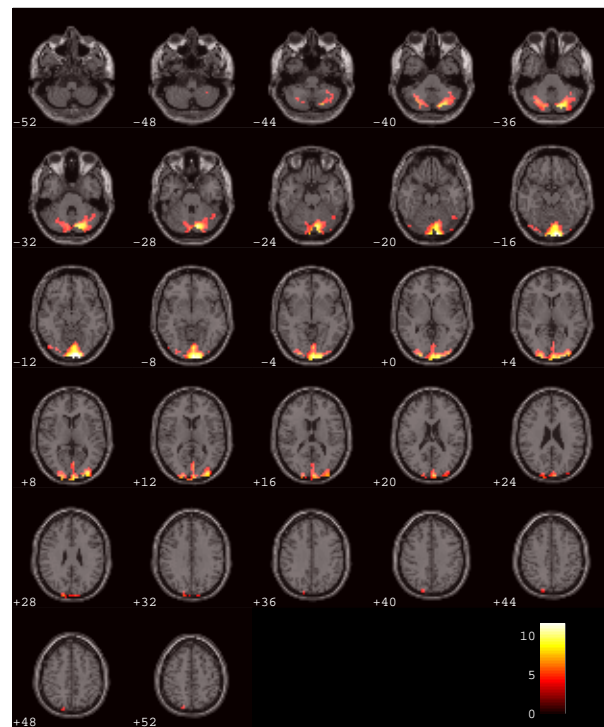


Figura B.6: Estimulo visual multisujeto 3 por el modelo SPM.

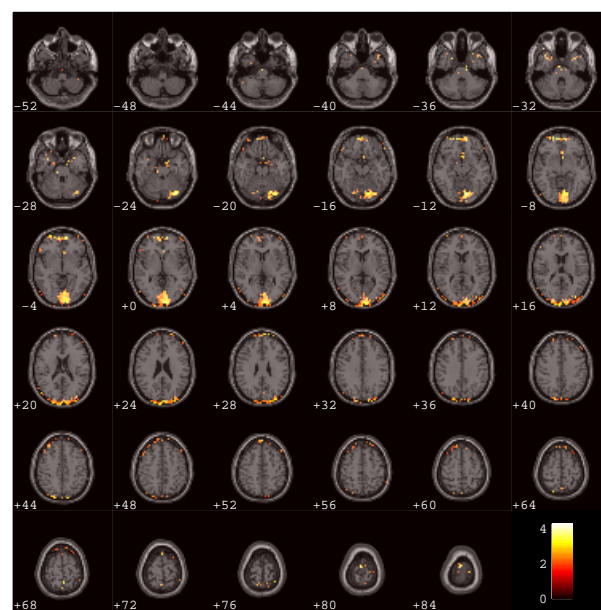


Figura B.7: Estimulo visual multisujeto 4 por el modelo GKM.

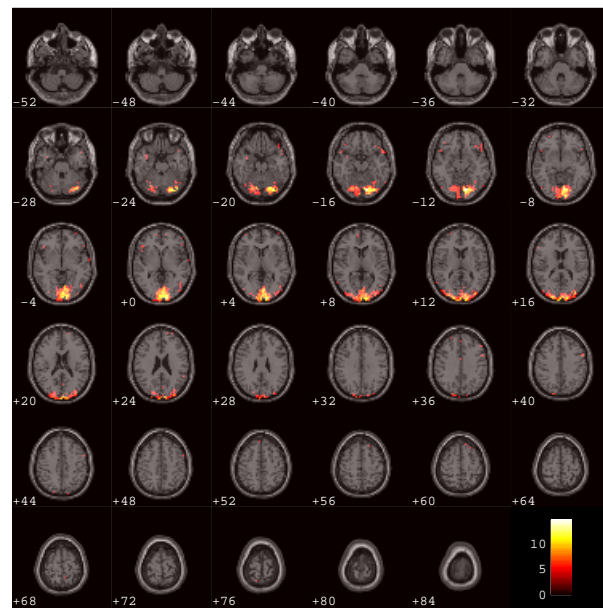


Figura B.8: Estimulo visual multisujeto 4 por el modelo SPM.

B.2. Estímulo motor

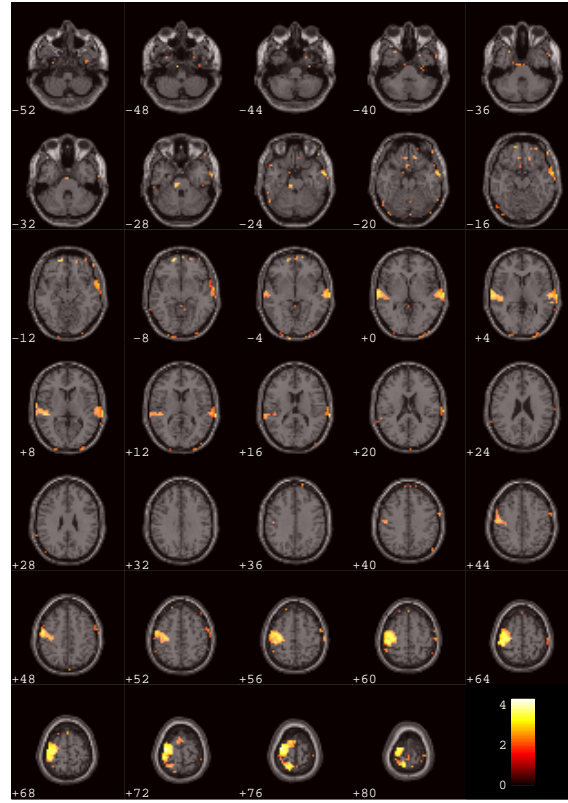


Figura B.9: Estimulo motor multisujeto 1 por el modelo GKM.

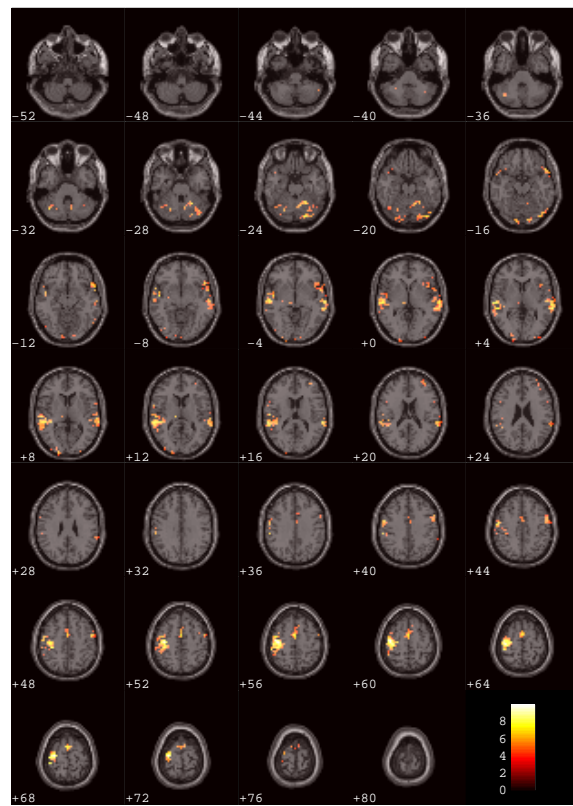


Figura B.10: Estimulo motor multisujeto 1 por el modelo SPM.

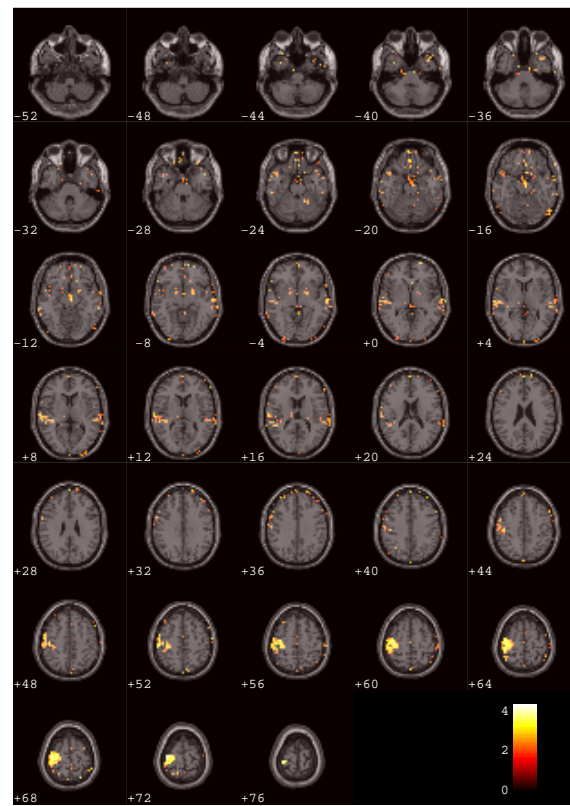


Figura B.11: Estimulo motor multisujeto 2 por el modelo GKM.

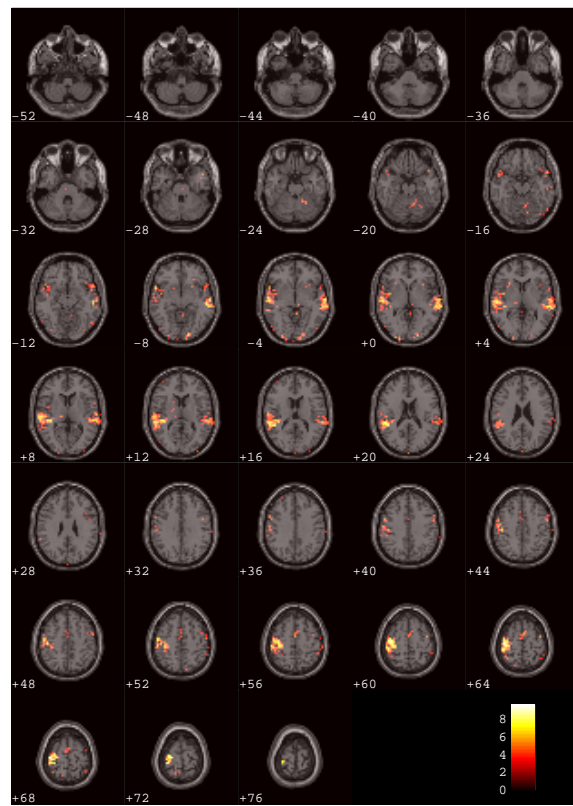


Figura B.12: Estimulo motor multisujeto 2 por el modelo SPM.

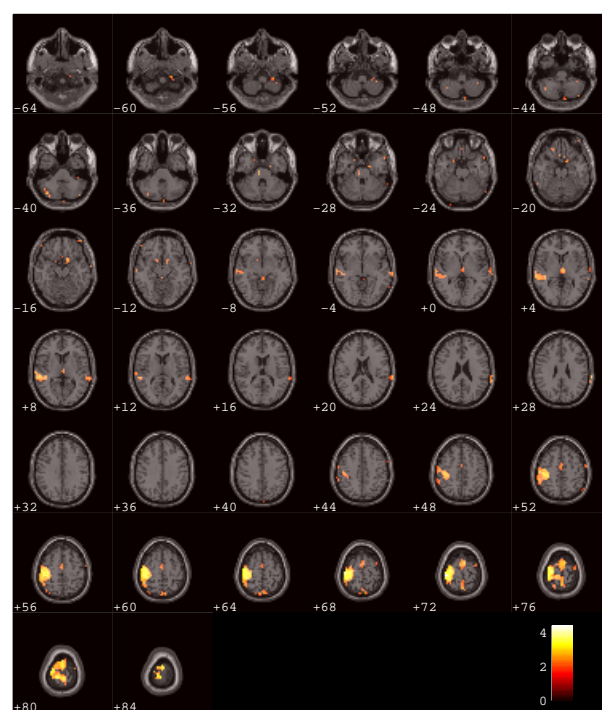


Figura B.13: Estimulo motor multisujeto 3 por el modelo GKM.

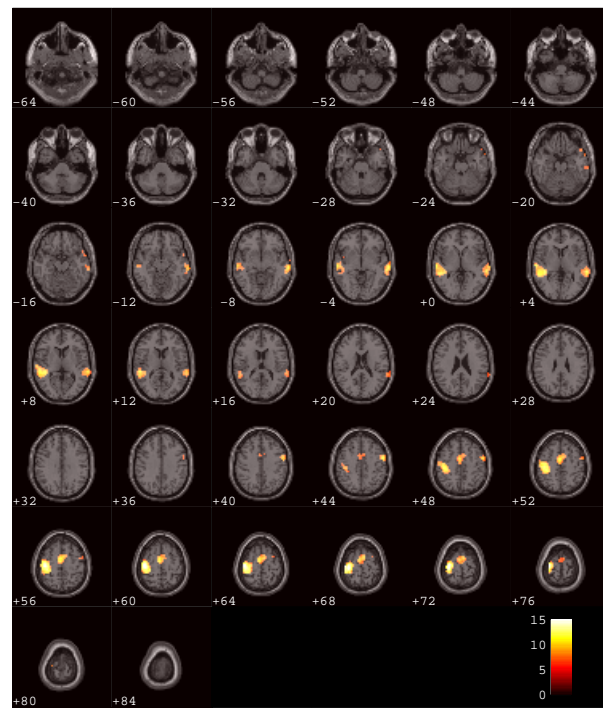


Figura B.14: Estimulo motor multisujeto 3 por el modelo SPM.

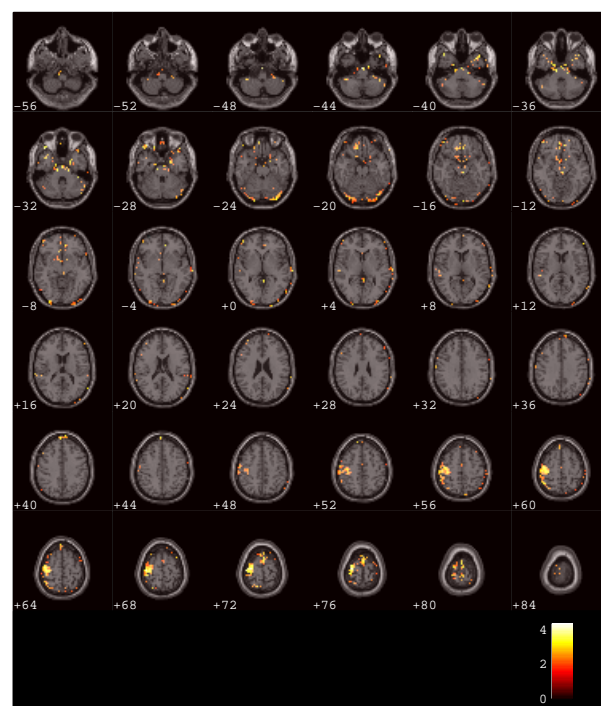


Figura B.15: Estimulo motor multisujeto 4 por el modelo GKM.

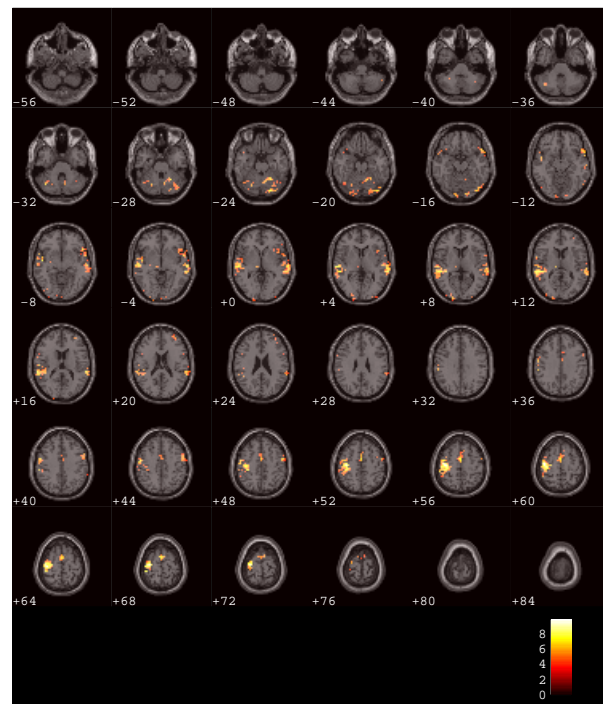


Figura B.16: Estimulo motor multisujeto 4 por el modelo SPM.

B.3. Estímulo cognitivo

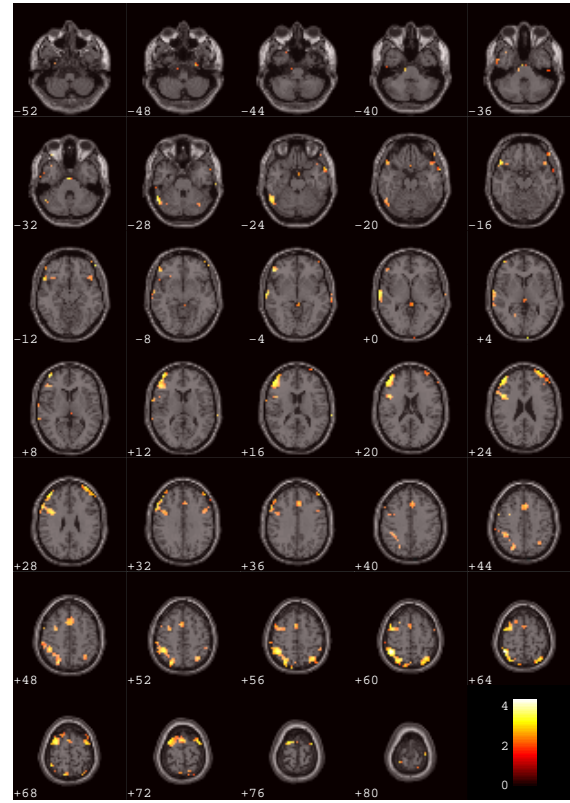


Figura B.17: Estimulo cognitivo multisujeto 1 por el modelo GKM.

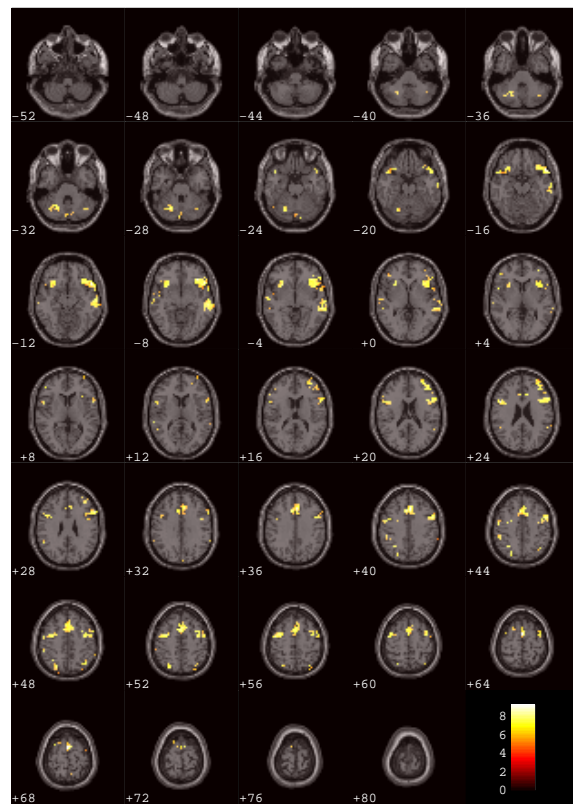


Figura B.18: Estimulo cognitivo multisujeto 1 por el modelo SPM.

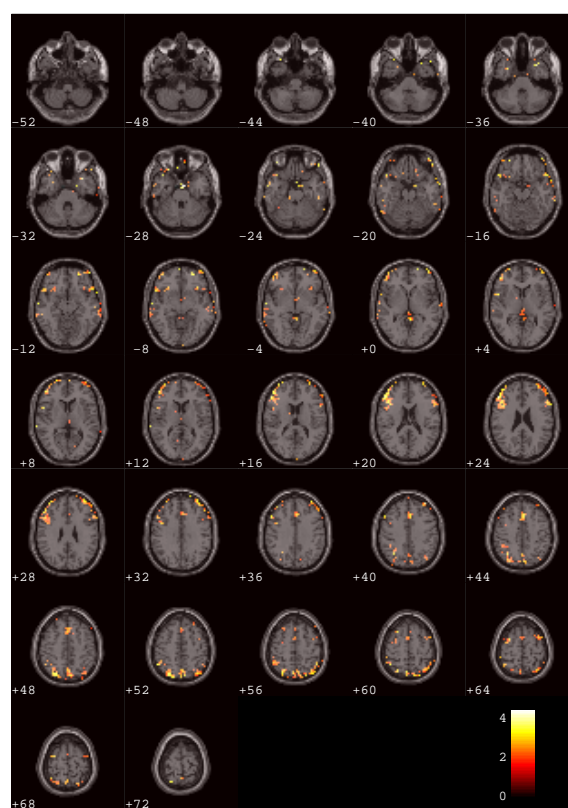


Figura B.19: Estimulo cognitivo multisujeto 2 por el modelo GKM.

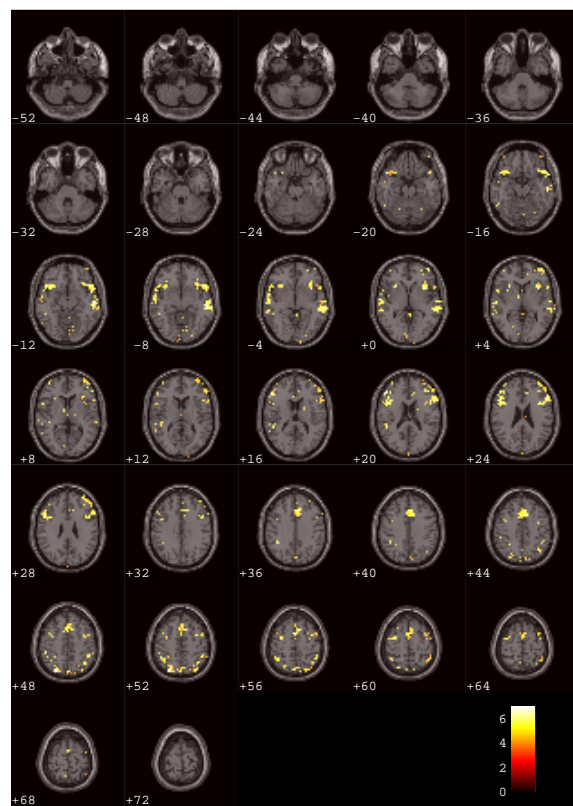


Figura B.20: Estimulo cognitivo multisujeto 2 por el modelo SPM.

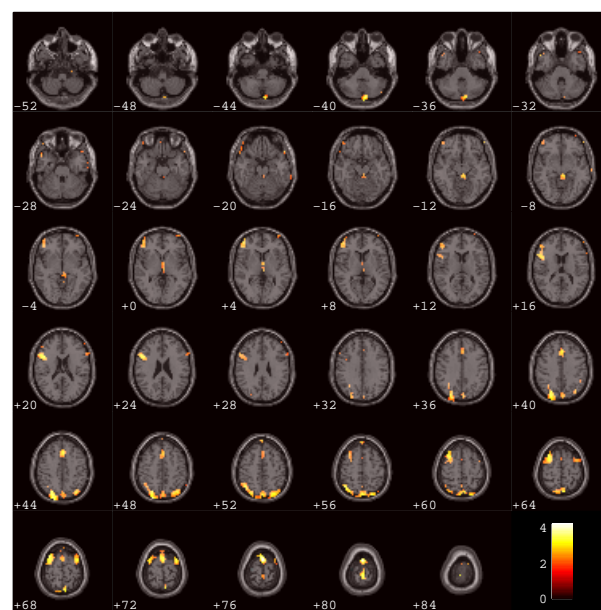


Figura B.21: Estimulo cognitivo multisujeto 3 por el modelo GKM.

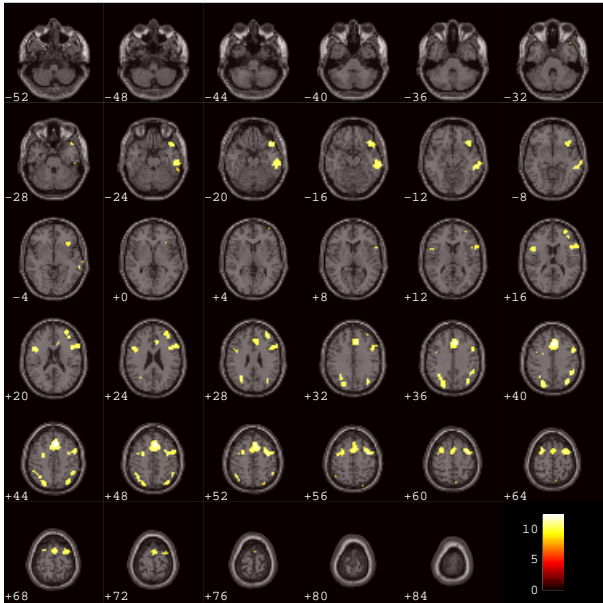


Figura B.22: Estimulo cognitivo multisujeto 3 por el modelo SPM.

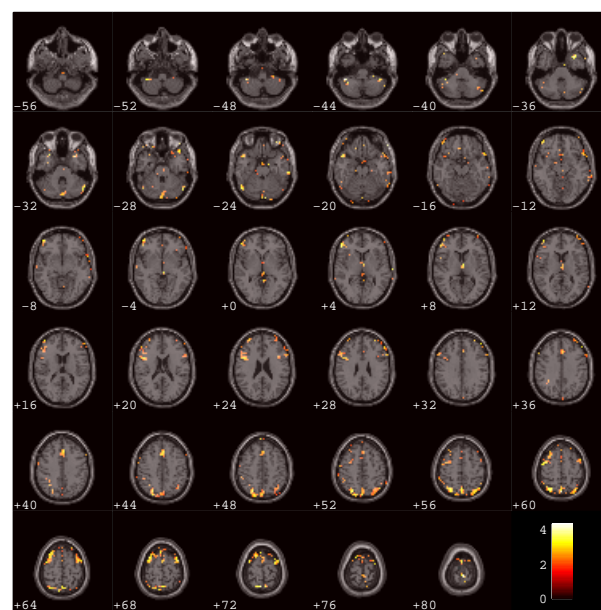


Figura B.23: Estimulo cognitivo multisujeto 4 por el modelo GKM.

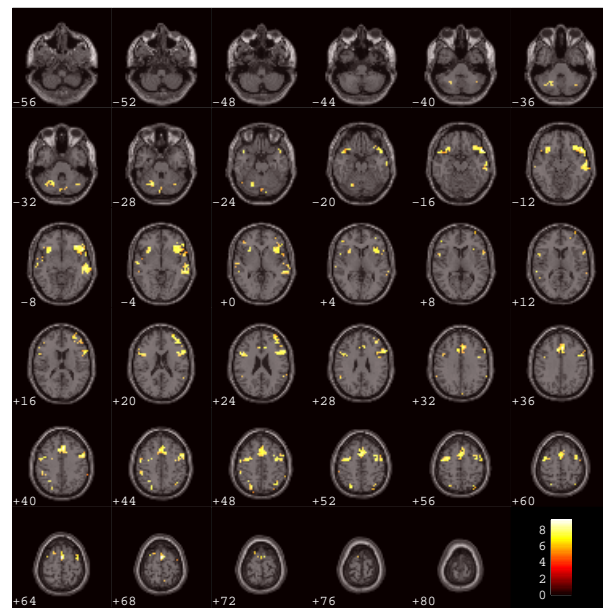


Figura B.24: Estimulo cognitivo multisujeto 4 por el modelo SPM.

B.4. Estímulo auditivo

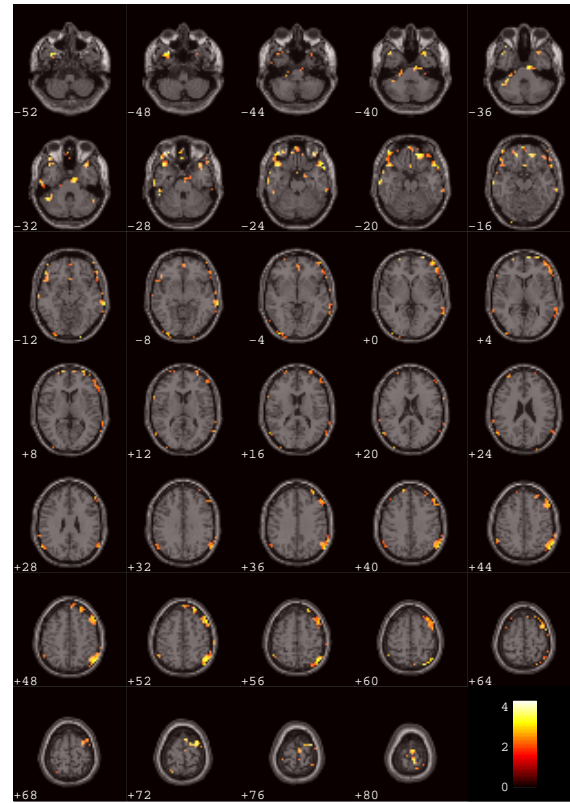


Figura B.25: Estimulo auditivo multisujeto 1 por el modelo GKM.

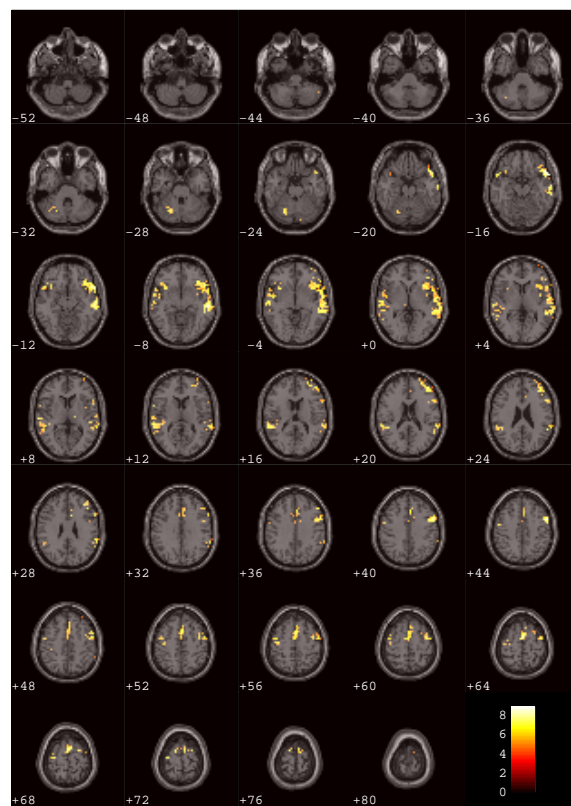


Figura B.26: Estimulo auditivo multisujeto 1 por el modelo SPM.

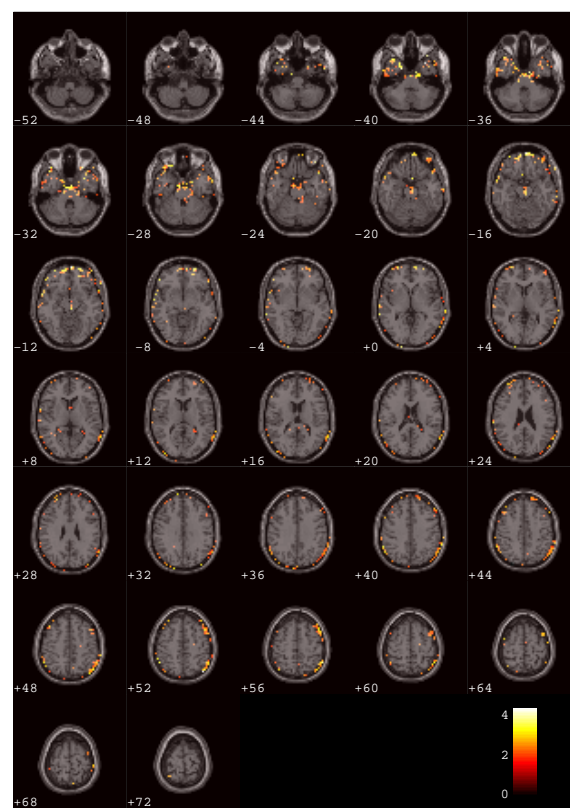


Figura B.27: Estimulo auditivo multisujeto 2 por el modelo GKM.

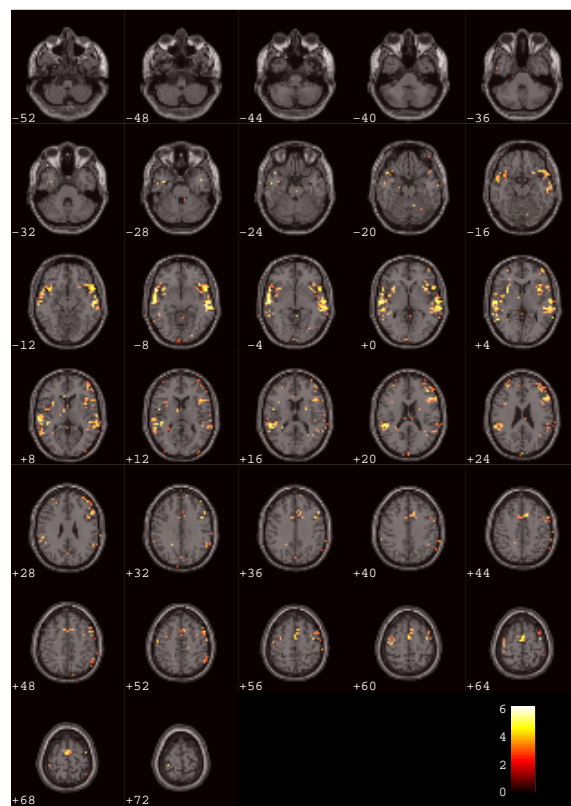


Figura B.28: Estimulo auditivo multisujeto 2 por el modelo SPM.

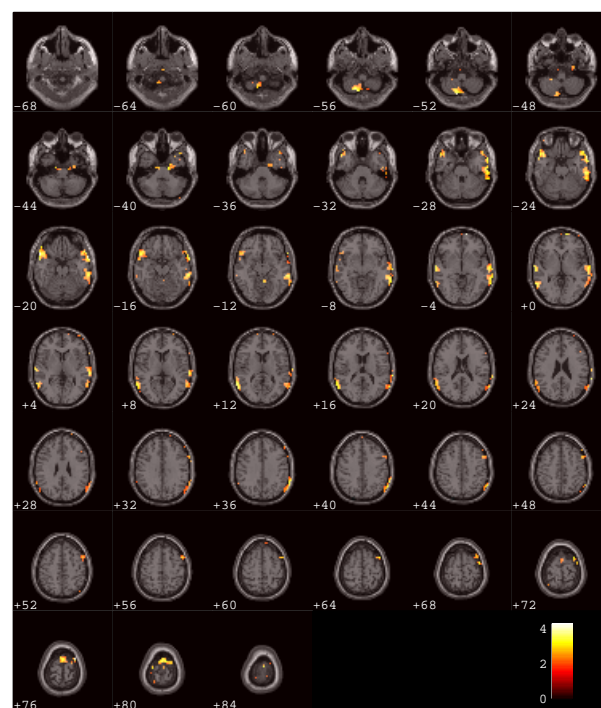


Figura B.29: Estimulo auditivo multisujeto 3 por el modelo GKM.

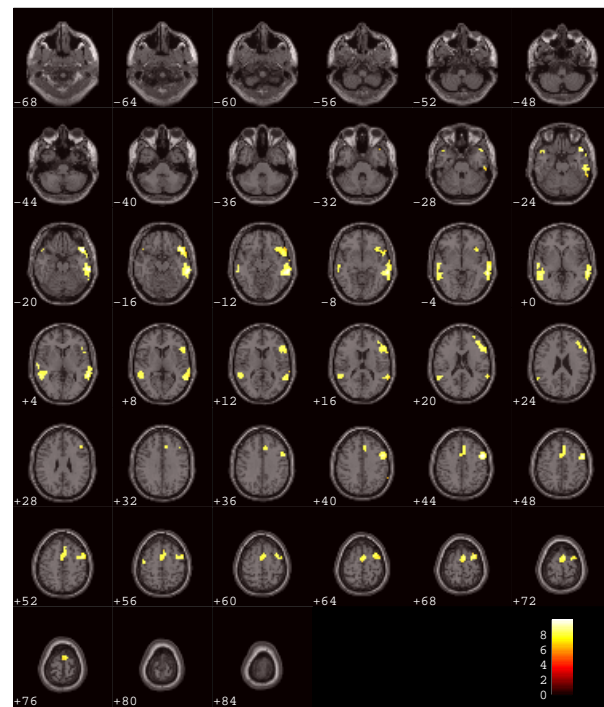


Figura B.30: Estimulo auditivo multisujeto 3 por el modelo SPM.

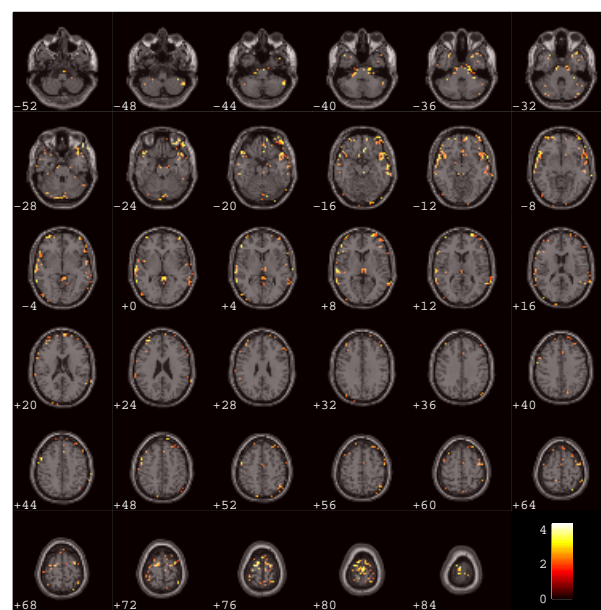


Figura B.31: Estimulo auditivo multisujeto 4 por el modelo GKM.

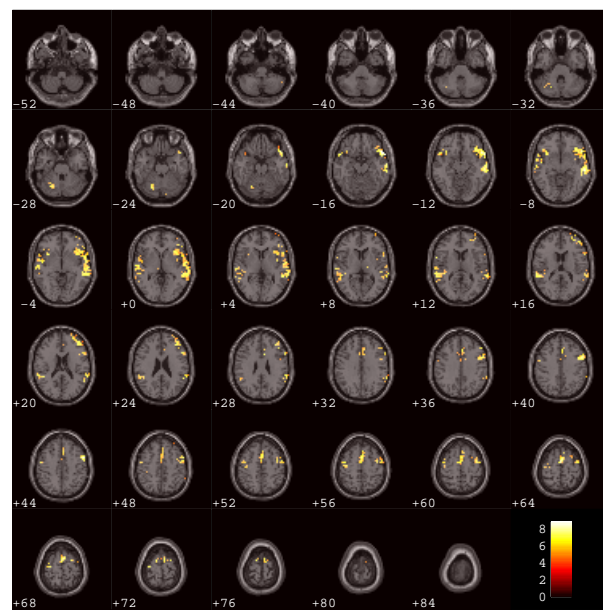


Figura B.32: Estimulo auditivo multisujeto 4 por el modelo SPM.

PRESUPUESTO DEL PROYECTO

A continuación se muestra el presupuesto de realización de este proyecto Fin de Carrera, con un desglose de costes para las imágenes y los gastos de desarrollo.

Los costes asociados a las imágenes de experimentación se muestran a continuación, recogidos en la tabla [C.1](#). Los costes se muestran en dólares debido a la procedencia de las imágenes (USA). Para el cómputo total del presupuesto se han convertido todas las cantidades a euros. Como cada imagen tarda dos horas en procesarse, y son necesarios dos operadores en cada sesión, el coste total para cada imagen es de 700 \$ que, al cambio actual, son 541,60 €. El conjunto de experimentos fMRI del proyecto son de 64 imágenes, haciendo un total de 34662,40 €.

El coste de desarrollo del proyecto se calcula en base a los meses de estudio previo, programación de los algoritmos y pruebas de los mismos, un total de 6 meses de trabajo ponderados por 1500 € mensuales. El resultado aplicable a estos conceptos por tanto asciende a 9000 €. Por último, cabe nombrar la adquisición de un equipo informático para la realización de los algoritmos y los experimentos, lo cual asciende a 1000 €.

Teniendo en cuenta estos desgloses y sumando el conjunto, el coste final del proyecto asciende a un total de 44662,40 €.

Tabla C.1: *Presupuesto*

Concepto	Coste
Creación de la imagen y alquiler del escáner	400 \$
Sueldo operador médico	100 \$/hora
Sueldo operador técnico	50 \$/hora
TOTAL (2 horas)	700 \$

Bibliografía

- [1] J. Ashburner and K. Friston. Multimodal image coregistration and partitioning - a unified framework. *Neuroimage*, 6:209–217, 1997.
- [2] J. Ashburner, P. Neelin, D. Collins, A. Evans, and K. Friston. Incorporating prior knowledge into image registration. *Neuroimage*, 6:344–352, 1997.
- [3] A. Barros-Loscertales and M. Parcet. Aplicación de la resonancia magnética funcional en la evaluación prequirúrgica en neurología. *Jornades de Foment de la Investigació*, pages 1–3, 2003.
- [4] L. Cerezal, R. García-Valtuille, and F. Abascal. *Resonancia Magnética del sistema músculo-esquelético*. Médica Paramericana, Buenos Aires, Argentina, 2009.
- [5] C. Chatfield and A. Collins. *Introduction to multivariate analysis*. Chapman and Hall, London and New York, 1980.
- [6] Z. Cho, J. Jones, and M. Singh. *Foundations of medical imaging*. John Willey and sons, New York, USA, 1993.
- [7] R. Damadian. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science, New Series*, 171:1151–1153, 1971.
- [8] N. Fayed, S. Olmos, H. Morales, and P. Modrego. Physical basis of magnetic resonance spectroscopy and its application to central nervous system diseases. *American journal of applied sciences*, 3:1836–1845, 2006.

- [9] K. Friston, A. Holmes, K. Worsley, J. Poline, C. Frith, and R. Frackowiak. Statistical parametric maps in functional imaging in a general linear approach. *Hum Brain Map*, 2:189–210, 1995.
- [10] K. Friston, J. Ashburner, S. Kiebel, T. Nichols, and W. Penny. *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press, Department of Cognitive Neurology. University College London, 2007.
- [11] V. Gomez-Verdejo, M. Martinez-Ramon, J. Florensa-Vila, and A. Oliviero. Analysis of fmri time series with mutual information. *Medical Image Analysis*, Feb 2012. Versión preliminar del artículo publicado.
- [12] T. Hill and P. Lewicki. *Statistics: Methods and Applications*. StatSoft, Tulsa, United States of America, 2007.
- [13] S. J. Kiebel and K. J. Friston. Statistical Parametric Mapping: I. Generic Considerations. *Neuroimage*, 2:402 – 502, Jun 2004.
- [14] S. J. Kiebel and K. J. Friston. Statistical Parametric Mapping: II. A Hierarchical Temporal Model. *Neuroimage*, 2:503 –520, Jun 2004.
- [15] Z. Liang and P. Lauterbur. *Principles of magnetic resonance imaging: signal processing perspective*. Bellingham, Washington, USA, 2000.
- [16] H. Macebo. Bases físicas de la resonancia magnética. Website. http://www.bioingenieros.com.ar/bio-maquinas/resonancia_magnetica/index.htm?bases_1.htm&1.
- [17] M. C. Martinez-Ramon, M. Gomes-Vilela, V. Gomez-Verdejo, and A. Oliviero. fmri brain mapping with kernels. In *3rd International Workshop on Cognitive Information Processing (CIP), 2012*, pages 1–6. IEEE, 2012.
- [18] S. Ogawa, R. Menon, K. Ugurbil, and S. Kim. On the characteristics of functional magnetic resonance imaging of the brain. *Annual Review of Biophysical and Biomolecular Structures*, 27:447–74, 1998.
- [19] J. Shawe-Taylor and N. Cristianini. *Kernel methods for pattern analysis*. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom, 2004.

- [20] R. society of North America Inc. (RSNA) y American College of Radiology (ACR). Functional mr imaging (fmri)- brain. Website. <http://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=fmribrain>.
- [21] J. Talarach and P. Tournoux. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-Dimensional proportional*. Thieme Medical Publishers, Stuttgart, 1998.
- [22] R. Woods, S. Cherry, and J. Maziota. Rapid automated algorithm for aligning and reslicing pet images. *J Comput Assist Tomogr*, 16:620–633, 1992.
- [23] K. Worsley, S. Marrett, P. Neelin, A. Vandal, K. Friston, and A. Evans. A unified statistical approach for determining significant voxels in images of cerebral activation. *Hum brain map*, 4:58–73, 1996.
- [24] O. Zerbe. *Lecture course: NMR spectroscopy*. ETH Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich, Suiza, 2001.